UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1937-1938. — N° 2

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CRITIQUE ET EXPÉRIMENTALE DE

LA SÉCRÉTION LACTÉE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 10 novembre 1937

PAR

Jules LIARD

Interne des Hôpitaux,
Préparateur de physiologie,
Lauréat de la Faculté de Médecine,
Diplômé de Médecine coloniale,
Diplômé d'Études supérieures médicales d'Éducation physique.

Né à BAYONNE (Basses-Pyrénées), le 22 juillet 1911

Examinateurs de la Thèse :

MM. FABRE, professeur ..... *Président.*
ANDÉRODIAS, professeur ..... *Juges.*
RIVIÈRE, agrégé ..... *Juges.*
DE GRAILLY, agrégé ..... *Juges.*

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1937

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1937-1938. — N° 2

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CRITIQUE ET EXPÉRIMENTALE DE LA SÉCRÉTION LACTÉE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 10 novembre 1937

PAR

Jules LIARD

Interne des Hôpitaux,
Préparateur de physiologie,
Lauréat de la Faculté de Médecine,
Diplômé de Médecine coloniale,
Diplômé d'Études supérieures médicales d'Éducation physique.

Né à BAYONNE (Basses-Pyrénées), le 22 juillet 1911

Examinateurs de la Thèse :

MM. FABRE, professeur ..... *Président.*
ANDÉRODIAS, professeur .....
RIVIÈRE, agrégé ..... *Juges.*
DE GRAILLY, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒU
Anatomie pathol. et microscopie clinique	DAMADE.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Anatomie	VILLEMIN.	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CRÉYX.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.		

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	N.	Chirurgie générale	LOUBAT.
id.	DUFOUR.	id.	MASSÉ.
Physiologie	N.	id.	DARGET.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	N.
id.	DELMAS-MARSALET.	Obstétrique	RIVIÈRE.
id.	DE GRAILLY.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	FONTAN.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	DERVILLÉE.	Physique médicale	N.
id.	N.	Chimie générale pharmaceut. et toxicologie	N.
Chirurgie générale	CHARRIER.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Anatomie	J. BEAUVIEUX.	Physique médicale et pharmaceut que	N.
Physiologie	N.	Médecine légale	DERVILLÉE.
Médecine opératoire	JEANNENEY.	Urologie	DARGET.
Accouchements	RIVIÈRE.	Botanique	GIRARD.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Bactériologie	MOUREAU.
Puériculture	FAUGÈRE.	Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Pharmacie galénique	N.	Chimie minérale	N.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.		

Ophtalmologie ..... MM. CABANNES (en congé).

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE — A MA MERE

Pour les sacrifices de tous les jours que cette thèse représente de votre part;

Pour l'exemple que vous m'avez donné.

Recevez ici, avec l'hommage de ma thèse, l'expression de toute mon affection.

A MON FRERE

A MON ONCLE

Monsieur Jean BIDEGAIN

A MA TANTE

A MES COUSINS

Je ne puis oublier tout ce que vous avez fait pour moi. Une grande part vous revient dans ma reconnaissance.

A TOUS MES PARENTS

A TOUS MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A MADEMOISELLE SÉQUÉ

Première Maîtresse Sage-femme à Boursier.

A MES MAITRES

DE L'INSTITUTION SAINT-LOUIS-DE-GONZAGUE (BAYONNE)

A MES MAITRES

DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

AUPRÈS DE TOUS,

J'AI TOUJOURS TROUVÉ LA PLUS BIENVEILLANTE SYMPATHIE

EN PARTICULIER

STAGE

MONSIEUR LE DOCTEUR BOUSQUET (*in memoriam*)

MESSIEURS LES DOCTEURS CHARBONNEL ET MASSÉ

EXTERNAT

MESSIEURS LES PROFESSEURS ROCHER, ~~BERGONIÉ~~ BEGOUIN, ABADIE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JOULIA

MESSIEURS LES PROFESSEURS MAURIAC ET CRUCHET

INTERNAT

Laboratoire des Services Hospitaliers :

MESSIEURS LES DOCTEURS DESQUEYROUX ET SERVANTIE

Maternité et Pellegrin :

MESSIEURS LES PROFESSEURS PÉRY ET DOCTEUR BOURSIER

Clinique obstétricale :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDÉRODIAS

Clinique gynécologique :

MESSIEURS LES PROFESSEURS GUYOT, JEANNENEY,

ET PROFESSEUR AGRÉGÉ MASSÉ

Service de chirurgie à l'Hôpital Saint-André :

MESSIEURS LES DOCTEURS CHARRIER, G. DUBOURG, DUFOUR

ET LAFFARGUE

A Monsieur le Docteur SERVANTIE

Chef de laboratoire à l'Hôpital Saint-André.

Qui m'avez ouvert les portes de votre laboratoire et de votre bibliothèque et fait bénéficier de votre grande bienveillance.

A LA MÉMOIRE DE

Monsieur le Professeur H. DELAUNAY

Professeur de Chimie biologique et médicale,
Membre correspondant de la Société de Biologie,
Docteur ès Sciences.
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

A Monsieur le Professeur V. PACHON

Professeur honoraire de Physiologie,
Associé national de l'Académie de Médecine,
Membre associé de la Société de Biologie,
Membre associé de la Société des Sciences médicales et naturelles de Bruxelles,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Officier de l'Instruction publique.

A Monsieur le Professeur R. CRUCHET

Professeur de Clinique médicale des maladies des enfants,
Médecin des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

A Monsieur le Professeur J. ANDÉRODIAS

Professeur de Clinique d'accouchements,
Accoucheur des Hôpitaux,
Officier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Vous m'avez fait le grand honneur de m'accepter dans votre service et de m'y agréer comme collaborateur.

Je m'efforcerai de m'en montrer digne.

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. FABRE

Professeur de Physiologie,
Directeur de l'Institut d'éducation physique.
Médaille militaire,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Je vous remercie de l'honneur et de la joie que vous me procurez en acceptant, après me l'avoir inspirée, la présidence de cette thèse.

AVANT-PROPOS

Avant de terminer — non sans mélancolie — notre vie d'étudiant et d'interne, il est d'abord de notre devoir de remercier ici ceux de nos Maîtres ou de nos amis à qui nous sommes redevable d'être aujourd'hui en mesure de la mener à bonne fin.

Ceux à la science et au dévouement de qui nous avons dû faire appel lorsque, à plusieurs reprises, nous avons dû interrompre — pour peu de temps heureusement — le cours de nos études : M. le Professeur agrégé Despons, M. le Professeur Jeanneney, MM. les Docteurs Rosset, Laporte et Saric, MM. les Docteurs Pambrun (*in memoriam*) et Athané (de Bayonne).

A tous, nous exprimons notre profonde gratitude. Ceux, ensuite, qui nous ont aidé dans l'accomplissement de nos études ou de notre tâche : en même temps que des Maîtres que nous avons déjà nommés, nous voulons parler de M. le Docteur G. Péry, notre prédécesseur au poste de chef de clinique obstétricale, de MM. les Docteurs Balard et Mahon, de MM. les Professeurs agrégés Faugère, Rivière et de Grailly, ainsi que de M. le Docteur G. Dubourg.

Pour le succès de nos expériences, nous avons trouvé toujours trouvé le meilleur accueil : au Laboratoire des services hospitaliers, de la part de Sœur Anne-Marie; au Laboratoire de l'Hôpital Boursier, de la part de Mlle Déjean; dans le Service d'obstétrique, de la part des Assistants du Ser-

vice, ou à la Pharmacie de cet hôpital, où nous nous approvisionnions en matériel d'expériences.

A tous, nous donnons ici l'assurance de notre sincère reconnaissance.

Nous remercions enfin particulièrement nos camarades et amis : de Lachaud, interne des hôpitaux (médaille d'or), assistant du Laboratoire d'histologie de la Faculté, et le Docteur Y. Baché, pour les services qu'ils nous ont rendus.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CRITIQUE ET EXPÉRIMENTALE DE LA SÉCRÉTION LACTÉE

INTRODUCTION

Le titre adopté pour cette thèse (*Contribution à l'étude de la sécrétion lactée*) ne préjuge pas du sens que nous voulons donner à cet ouvrage ni des limites que nous avons l'intention de lui assigner. Ce n'est pas notre dessein, en effet, d'étudier tout le problème physiologique de la sécrétion lactée; mais, considérant seulement un des chapitres de ce sujet, nous voulons nous attacher à mettre au point des dernières connaissances acquises en la matière, le problème bien limité de la régulation de la fonction mammaire, à préciser la nature et le mode d'action des éléments entrant en jeu dans cette régulation et à définir comment la synthèse de ces divers éléments aboutit à l'harmonie fonctionnelle de la lactation.

L'intérêt de cette étude nous a paru résulter de ce fait que, au cours des dernières années, ce chapitre de la physiologie — physiologie humaine aussi bien que physiologie générale — a fait des progrès rapides et considérables, au point que la

conception que nous pouvons nous faire aujourd'hui du mécanisme de la sécrétion lactée est tout à fait différente de celle qu'imaginaient les classiques autrefois. Les dernières connaissances fondamentales acquises sur la sécrétion lactée remontent à moins de dix ans (1928); elles sont l'œuvre d'un laboratoire français : celui de Strasbourg, avec Stricker et Grueter [176]. Mais, à leur suite, ce sont surtout des laboratoires étrangers, américains et allemands au premier chef, qui se sont occupés de ces recherches. En France, peu d'études d'ensemble ont été publiées, si l'on excepte les brèves analyses de Rivoire [155], de Brouha et Collin [26], de Florentin [74]. Aussi, le but de notre thèse, d'apporter au dossier de cette étude l'ensemble des documents amassés à son sujet, nous a-t-il paru opportun.

La rapidité d'évolution des idées scientifiques à l'égard de ce problème doit d'ailleurs nous rendre sceptiques sur la durée probable d'une théorie d'ensemble le concernant; il n'est permis ici, plus encore que dans d'autres recherches, que de monter un simple relais dans la course rapide des expériences et des théories, un relais qui puisse permettre de mesurer le chemin parcouru et d'apercevoir la route à poursuivre.

C'est là le rôle essentiel de notre thèse.

Nous apportons aussi une part expérimentale personnelle; elle a trait spécialement, comme nous le verrons, à la recherche dans les urines d'une hormone lactogène, dont on pouvait admettre hypothétiquement la présence, par analogie avec la présence certaine, dans les urines de la femme enceinte, d'hormones œstrogènes ou gonadotropes en grande abondance. Lorsque nous avons commencé ces expériences, nous ignorions que, déjà, un auteur américain, Lyons [110], depuis un an environ, avait effectué des recherches et publié des résultats sur ce point; notre ignorance s'expliquait du fait que ces résultats n'ont paru, à notre connaissance, que sur les *Comptes rendus de la Société américaine d'expérimentation et de biologie* (*Proceedings american Society Experi-*

mentation Biology and Medecine); il nous avait été impossible, jusqu'à une date récente, de nous les procurer; et que l'article fondamental de Nelson [126], qui avait servi de base à nos recherches bibliographiques, bien que postérieur à ces travaux de Lyons, n'y fait qu'une allusion intelligible seulement lorsqu'on a lu les comptes rendus de ces travaux de Lyons.

Quoi qu'il en soit, dans la mesure où elles ont été positives, nos expériences sont venues confirmer les résultats de cet auteur.

Disons enfin qu'il est dans notre intention de poursuivre et d'étendre les recherches et les expériences que nous avons faites jusqu'à présent.

Dans l'étude que nous allons faire du mécanisme de la sécrétion lactée, deux étapes devront être franchies :

1° *Etape analytique*, c'est-à-dire la connaissance et le mode d'action des facteurs biologiques dont nous connaissons à coup sûr l'influence expérimentale sur la sécrétion lactée, ou tout au moins sur l'activité mammaire.

2° *Etape de synthèse* — dans la mesure où une telle œuvre est possible à l'heure actuelle — c'est-à-dire la connaissance de l'influence coordonnée des divers facteurs biologiques, dont nous aurons au préalable déterminé la possibilité d'action, sur l'apparition effective, habituelle et physiologique de la sécrétion lactée.

La première étape, c'est-à-dire la phase analytique ,sur laquelle nous sommes mieux renseignés et sur laquelle porte le plus grand nombre des travaux scientifiques, nous retiendra nécessairement davantage; nous pourrons grouper, comme pour toute étude de régulation d'une fonction organique, les divers facteurs que nous aurons la possibilité d'étudier sous les deux rubriques suivantes :

— facteurs humoraux;
— facteurs nerveux.

Mais avant d'en entreprendre l'étude, un court rappel schématique de l'anatomie générale et de l'histologie de la glande mammaire nous paraît opportun : schéma de la glande mammaire de la femme, de sa structure histologique et de ses variations, que nous serons obligé de faire suivre — bien que nous ayons essentiellement en vue la glande mammaire et la sécrétion lactée chez la femme — d'une étude comparée de la glande mammaire dans la série animale. Cette étude comparative nous donnera, en effet, déjà quelques éclaircissements sur quelques-uns des facteurs humoraux susceptibles de jouer un rôle dans l'activité physiologique de la glande.

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL ANATOMO-HISTOLOGIQUE

I. — *La glande mammaire de la femme. Les différentes phases de son développement.*

Nous ne dirons que quelques mots sur ce chapitre, dans la mesure où cette étude histologique et morphologique est susceptible d'éclairer l'étude physiologique de l'organe.

Les glandes mammaires de la femme se composent d'un parenchyme glandulaire plongé au milieu d'un tissu cellulo-graisseux abondant, qui sert de voie de marche aux vaisseaux et nerfs se rendant à la glande.

La glande proprement dite se présente, d'un point de vue morphologique et très schématiquement, comme une glande tubulo-alvéolaire composée, formée de 10 ou 12 lobes venant s'ouvrir à l'extérieur, au niveau du mamelon, par un canal distinct pour chacun d'eux, chaque lobe étant divisible à son tour en lobules et en acini.

Histologiquement, il faut distinguer deux parties dans ce parenchyme glandulaire :

— les canaux excréteurs, ou galactophores;
— les terminaisons sécrétoires.

Les *canaux galactophores* de divers ordres sont formés d'une lumière plus ou moins étroite, doublée d'une couche de cellules, cubiques pour les fins canalicules, cylindriques pour les plus gros canaux, entre lesquelles s'intercalent par place quelques cellules myo-épithéliales qui aident au cheminement du produit de sécrétion : le tout repose sur une vitrée.

Les *acini glandulaires* comprennent, avec quelques cellules myo-épithéliales, l'ensemble des cellules sécrétoires; cet épithélium sécrétoire est constitué de cellules cubiques, à noyau basal, à protoplasma riche en élaborations cellulaires; il peut rester à l'état de repos ou être en état d'activité fonctionnelle. Dans ce cas, la sécrétion, discontinue, se fait suivant un mode holo-mérocrine, c'est-à-dire que la cellule n'est pas tout entière éliminée dans le produit de sécrétion, comme il arrive pour les glandes holocrines, mais que la partie apicale de la cellule se détache, se « décapite », et est éliminée, cependant que la partie basale où est resté le noyau servira à reconstituer la cellule dans son intégrité pour une nouvelle activité sécrétoire.

Mais, ainsi que l'écrivent Beylot et Baudrimont, « l'architecture et la structure de la mamelle varient suivant le stade évolutif et fonctionnel considéré. On ne peut donc décrire une glande mammaire, mais des aspects divers de cette glande ». Voyons donc les stades successifs de son développement.

1° Période embryonnaire. — Les glandes mammaires, développées selon un processus identique à celui des glandes cutanées (sudoripares et sébacées), sont d'apparition extrêmement précoce, plus précoce que les différents phanères cutanés. Elles se développent sur deux bandes longitudinales parallèles, communes à tous les mammifères : les bandes mammaires, irriguées par l'anastomose épigastrique-mammaire interne; sur ces bandes mammaires, l'ébauche glandulaire, d'abord diffuse, se localise chez l'homme dans la région pectorale (du moins normalement); d'abord proéminente, elle s'invagine ensuite.

Au cours de la vie intra-utérine, peu à peu l'ébauche primitive prend une structure glandulaire : d'abord masse épithéliale pleine, elle se creuse d'une lumière, canaux galactophores s'ouvrant à la peau au niveau du futur mamelon, et terminés dans la profondeur par de légers renflements ou

culs-de-sac glandulaires : ce sont les canaux galactophores de premier ordre, au nombre de quinze ou vingt.

A la naissance, bien que restant anatomiquement rudimentaire, la glande mammaire présente une légère impulsion sécrétoire qui constitue la crise mammaire du nouveau-né (sécrétion de « lait de sorcière »). Cette crise mammaire, que des conceptions hormonales expliquent aujourd'hui, ne tarde pas à disparaître au bout de quelques jours.

2° Période impubère. — La glande mammaire se développe très lentement, plus chez la fille que chez le garçon, au point qu'il apparaît des canaux galactophores de deuxième et troisième ordres, pendant que peu à peu mûrissent progressivement les follicules ovariques primordiaux.

3° Période pubère. — Avec l'installation de la puberté et l'apparition de la menstruation, la glande mammaire se modifie et rapidement acquiert sa structure adulte.

Les canaux galactophores sont devenus plus importants et plus ramifiés; les bourgeons glandulaires épithéliaux appendus aux extrémités profondes des canaux galactophores se sont multipliés; le tissu cellulo-graisseux ambiant est devenu plus abondant. Bien que la glande ne soit pas à son stade d'activité physiologique vraie, il existe pourtant une activité glandulaire réduite.

Au cours des cycles sexuels successifs, la glande mammaire subit quelques modifications : pas aussi accusées que dans un certain nombre d'espèces animales, mais réelles cependant; au cours de la phase folliculaire, c'est-à-dire pendant la période prémenstruelle, il se produit de légères poussées congestives, dont il est malaisé de dire si elles s'accompagnent ou non de proliférations parenchymateuses. Au cours de la phase lutéinique, cette poussée congestive (et peut-être épithéliale) régresse.

A plus forte raison ne peut-on dire si une telle prolifération intéresserait éventuellement les canaux galactophores ou les terminaisons glandulaires.

4° Période gravidique. — Au cours de la gestation, la glande mammaire s'accroît rapidement et se prépare à la fonction sécrétoire qui va lui échoir après l'expulsion du fœtus : non seulement la glande se développe, mais même, au cours de la deuxième moitié de la gestation, elle commence déjà à acquérir une valeur sécrétoire au point que l'on peut étudier dans cette période gravidique de la glande mammaire deux phases : une phase de développement et un phase glandulaire.

a) *Phase de développement.* — Extérieurement, la glande devient gonflée et turgescente; histologiquement, il y a à la fois apparition de ramifications nouvelles des canaux galactophores et prolifération des bourgeons épithéliaux : le parenchyme glandulaire atteint son maximum de prolifération, mais il n'y a encore aucune activité sécrétoire valable.

b) *Phase colostrogène.* — La glande mammaire commence, au cours de la deuxième moitié de la gestation, à manifester sa valeur sécrétoire. Certes, cette activité sécrétoire est, d'une part, réduite, puisque quelques gouttes de produit de sécrétion peuvent seulement sourdre par le mamelon, et ce produit de sécrétion ne représente pas, non plus, l'élément essentiel et définitif de la sécrétion mammaire, puisqu'il s'agit, non pas de lait, mais de colostrum. Il n'en est pas moins vrai qu'à partir de ce moment la glande paraît tout à fait prête à remplir le rôle qui lui est dévolu et l'état de tension dans lequel se trouve la glande semble bien indiquer que si la sécrétion lactée ne se développe pas, il s'agit davantage d'un processus d'inhibition que de l'absence d'un facteur excito-sécrétoire.

Nous n'avons pas l'intention d'entreprendre ici une étude histologique et chimique de la constitution du colostrum : dans les livres classiques et dans un article récent de Florentin [61] on trouvera résumées les théories diverses émises à son sujet. Le colostrum renferme essentiellement

les principaux éléments du lait, mais si la teneur en sels et en lactose rappelle celle du lait, la teneur en protéines ou en graisses en est beaucoup moindre. Par contre, il renferme en outre des corpuscules appelés corpuscules de Donnay, dont on ne sait pas bien s'ils sont des débris d'origine épithéliale, conjonctive ou hématique.

Cette phase colostrogène dure jusqu'à la parturition, et même pendant deux à cinq jours consécutifs, jusqu'à ce que se fasse la montée laiteuse et que commence la phase lactogène.

5° Période lactogène. — La glande mammaire présente alors, non seulement son maximum de développement anatomique, qu'elle avait pratiquement atteint vers la moitié de la gestation, mais aussi son maximum d'activité physiologique. Nous ne nous attarderons pas sur les cycles sécrétoires de la mamelle (phase de repos, phase de mise en charge, phase de décharge exo-cellulaire) tels que l'étude histo-physiologique de la glande permet de les concevoir. Normalement, la sécrétion lactée « réalise une continuation insensible de la vie intra-utérine », fournit au nouveau-né un aliment complet ou presque (eau, sels, lactose, lipides, protides) et se poursuit tant que le nourrisson se contente uniquement de cette alimentation.

Au sevrage, une phase de régression sensiblement totale se développe rapidement.

Pendant toute la durée de l'activité sexuelle de la femme, la glande mammaire se présente — très schématiquement — avec les mêmes caractères de glande mammaire pubère, gravide ou lactante, jusqu'à l'installation de la ménopause.

6° Période ménopausique et postménopausique. — La glande mammaire présente alors une involution marquée et finalement se réduit à quelques canaux galactophores noyés dans un tissu fibro-adipeux très abondant.

*
* *

Tel est le calque schématique de la constitution histologique, du développement anatomique et de l'activité physiologique de la glande mammaire chez la femme. Pour suivre un plan rigoureux, disons que chez l'homme, dans les conditions physiologiques, la glande mammaire reste rudimentaire : les canaux galactophores ne se ramifient pas beaucoup, et les lobules épithéliaux restent petits. Nous allons maintenant parler un peu de l'évolution histologique et physiologique de la glande mammaire dans la série animale.

II. — *Etude comparée de la glande mammaire dans la série animale.*

Dans ce paragraphe, nous nous inspirons en grande partie de l'article de Nelson : « Contrôle endocrinien de la glande mammaire », paru en 1935 dans *Physiological Reviews* [126].

1° Avant la puberté. — Le schéma de la glande mammaire est le même chez tous les mammifères; chez tous, l'activité physiologique de la glande est alors réduite au minimum.

Une étude générale n'a pas été faite, à notre connaisssance, du cas très particulier et tout à fait transitoire que constitue l'apparition possible d'une légère sécrétion lactée à la naissance chez le nouveau-né. Une étude de ce phénomène chez tous les mammifères ne serait pas dépourvue d'intérêt. Nous aurons d'ailleurs l'occasion de revenir sur la signification physiologique de cette sécrétion un peu plus tard. Quoi qu'il en soit, phénomène tout à fait transitoire, elle ne modifie pas le type morphologique de la glande.

2° A partir de la puberté. — Dès l'installation de la puberté, les glandes mammaires se modifient considérablement chez tous les mammifères femelles, et il est précisément intéressant de comparer les modifications morphologiques

de la glande mammaire dans les diverses catégories de mammifères, classés suivant le mode de leur activité sexuelle : cette étude nous renseignera, dans une certaine mesure — incomplète sans doute, mais qui conserve malgré tout une valeur d'appoint — sur le rôle des glandes sexuelles vis-àvis de l'activité mammaire.

Nelson, étudiant les cycles sexuels chez les mammifères, distingue chez ces mammifères quatre catégories :

a) *Formes acycliques.* — Le lapin, le furet, sont des animaux d'expérience rentrant dans cette catégorie — le furet en Amérique sans doute.

Chez ces animaux, à la puberté, un follicule se développe et mûrit; mais ce follicule n'éclate, et les temps suivants du cycle ne se développent, que s'il y a coït, et, dans les conditions normales, fécondation, gravidité, mise-bas; après quoi, un nouveau follicule mûrit et attend un nouveau coït pour éclater à son tour. On ne peut donc pas définir chez ces animaux une durée du cycle sexuel : la phase folliculaire ou œstrale du cycle est de durée éminemment variable, puisqu'elle est fonction d'un coït éventuel, tandis que la phase luténique, habituellement confondue avec la phase de gestation, est d'une durée constante, mais d'une apparition éventuelle.

Ancel et Bouin (1911) [5] ont étudié les glandes mammaires du lapin. Ils ont trouvé, pendant l'œstrus prolongé du lapin, un développement très marqué des conduits galactophores, avec apparition de quelques élargissements terminant des alvéoles.

A vrai dire, cette synergie entre l'activité œstrale et le développement des conduits, synergie dont nous serions tenté de prendre acte et de tirer argument, est démentie par l'observation du furet (Hammond et Marshall, 1930 [86]), chez lequel on ne trouve aucun développement mammaire durant la période œstrale. Quant à la phase lutéinique, elle coïncide, normalement, avec la fécondation de l'animal.

Nous y reviendrons plus loin : l'interprétation des résultats alors observés est beaucoup plus complexe.

b) *Formes à cycles courts.* — Le rat, la souris, par exemple, ont des cycles courts, durant de deux à quatre jours à peine, avec deux phases :

— phase folliculaire ou œstrale de courte durée;
— phase lutéinique, encore plus courte, de durée presque insignifiante.

Ces cycles, de courte durée, se poursuivent régulièrement en dehors du coït, mais leur courte durée rend minimes les modifications morphologiques constatables sur les glandes mammaires et difficile leur interprétation.

Sutter [126], en 1925, le premier, songea à rapporter les modifications morphologiques qu'il observa chez le rat, à l'évolution des cycles sexuels.

Mais Turner et Schultz, en 1931 [186], ont surtout bien décrit ces modifications : c'est au cours de la période œstrale que les glandes mammaires atteignent leur plus grand développement, et cela dès l'apparition du premier cycle œstral, et les cycles ultérieurs ne font que reproduire ce développement.

Il en est à peu près de même chez la souris, avec de légères divergences selon les auteurs : Cogswel [37], Bradbury [20], Gardner et Strong [71], Turner et Gomez [185], Cole [38], Gardner [68], à savoir si, dès le premier cycle œstral, la glande mammaire atteint son maximum de développement, ou si les cycles ultérieurs voient peu à peu ces développements s'accumuler et la glande s'accroître.

Quoi qu'il en soit, chez le rat et la souris, pendant la phase œstrale, il y a augmentation de la glande et régression pendant la phase métœstrale. Ces modifications portent d'ailleurs surtout sur les conduits galactophores et non sur les terminaisons glandulaires.

c) *Formes à cycles longs.* — Ici l'observation est relativement plus facile. Il s'agit d'animaux ayant un cycle d'une

durée de quinze à trente jours, avec une phase folliculaire et lutéinique de durée bien définie d'une part, et expérimentalement appréciable d'autre part. L'espèce humaine entre dans cette catégorie, où elle voisine avec un certain nombre d'animaux de laboratoire ou d'observation courante : cobaye, génisse, par exemple.

Pendant la phase œstrale, on observe un développement très marqué des conduits et très faible des alvéoles.

d) *Formes pseudo-gestantes.* — Il s'agit d'animaux à cycle long, mais chez lesquels la durée inusitée de la période de métœstrus donne un aspect biologique différent. Probablement un grand nombre d'espèces présentent cette forme de cycles, mais quelques-unes seulement ont été identifiées par une étude attentive. Le corps jaune persiste pendant plusieurs mois, comme au cours de la grossesse. Pendant cette phase prolongée de métœstrus, la glande mammaire prolifère beaucoup, et son type de prolifération affecte alors, non plus les canaux galactophores, mais essentiellement les terminaisons glandulaires, atteignant en général le stade auquel arrive normalement la glande vers la moitié de la gestation, ou même parfois le stade lactogène (la chienne, par exemple). Ces faits ont été étudiés jusqu'à présent par les Américains sur les chiens et sur les marsupiaux.

Des formes pseudogestantes, il paraît normal de rapprocher les espèces à forme cyclique placées dans des conditions extra-physiologiques : la lapine, par exemple, après coït stérile (par ligature des déférents chez le mâle) présente une rupture du follicule et, à la suite, sans que la fécondation ait pu se réaliser, une phase lutéinique, de durée égale à la durée de la grossesse, qui aurait dû normalement se produire. Le lapin, le furet, entrent dans cette catégorie, et même le rat, bien qu'il soit normalement un animal à cycle court, mais régulier.

3° *Pendant la gestation.* — On considère actuellement deux phases de développement mammaire en cours de la gestation : phase proliférative et phase sécrétoire.

On est tenté de rapprocher ce qui se passe au cours de la gestation de ce que nous avons observé au cours du métœstrus normalement ou artificiellement prolongé, et d'attribuer à l'activité du corps jaune les modifications que l'on observe dans la glande mammaire. En réalité, une telle interprétation est bien discutable aujourd'hui que nous connaissons la pluralité des hormones qui circulent dans les humeurs de l'animal gravide, et qui sont susceptibles de jouer un rôle dans la morphologie de l'activité mammaire.

4° *Après la parturition.* — C'est la vraie période de l'activité mammaire, celle de la sécrétion lactée. Il y a peu de choses à dire, à propos du sujet qui nous intéresse, des différences qui existent entre les diverses espèces animales au sujet de la sécrétion lactée.

Rappelons seulement que, dans certaines espèces (vache, par exemple), la sécrétion lactée, une fois déclenchée, peut être maintenue à condition de « tirer le lait » quotidiennement

La glande mammaire du mâle.

Pas de modifications nettes tout au long des divers stades normaux de la vie sexuelle. Par contre, la glande mammaire du mâle constitue un excellent sujet d'étude pour l'action des diverses hormones dont on veut étudier la valeur expérimentale, puisque ces hormones utilisées interviendront exclusivement, sans que rentre en jeu l'activité des sécrétions internes du mâle, sans action sur la glande mammaire.

*
* *

En définitive, que retenir de ce chapitre ?

1° Dans toute la série des mammifères — ou à peu près — l'action paraît indiscutable sur la morphologie mammaire de la période œstrale de cycle sexuel; cette période, en effet, s'accompagne de modifications portant essentiellement sur les conduits galactophores;

2° L'étude de la phase lutéinique est aussi très importante, mais plus confuse.

Chez les animaux à cycle court, cette période paraît correspondre à une régression des glandes mammaires. Chez les animaux à cycle long et surtout à métœstrus prolongé, cette période s'accompagne d'un développement mammaire comparable, morphologiquement et physiologiquement, en développement atteint par la glande au cours de la gestation.

3° L'influence de de la grossesse sur la glande est évidemment la plus instructive, mais aussi la plus mystérieuse parce que la plus complexe.

Nous allons tâcher maintenant d'obtenir de l'étude expérimentale des éclaircissements plus grands. Comme nous l'avons annoncé, nous étudierons successivement le rôle des facteurs hormonaux et des facteurs nerveux sur la glande mammaire.

CHAPITRE II

ETUDE PHYSIOLOGIQUE

I

FACTEURS HORMONAUX

La connaissance de l'influence de facteurs hormonaux agissant sur la glande mammaire est de date relativement récente : alors que, jusque-là, seuls étaient admis des facteurs nerveux, à partir du début de ce siècle s'est peu à peu développée l'étude et la connaissance de tels facteurs hormonaux, au point qu'ils ont pris aujourd'hui une importance non seulement prépondérante, mais même essentielle, presque exclusive : aussi bien est-ce par leur étude que nous commençons notre analyse des facteurs intervenant dans le développement et l'activité de la glande mammaire.

Nous diviserons cette étude, d'une façon artificielle sans doute mais commode, en trois parties principales :

— Etude des influences génitales et des hormones génitales sur l'activité mammaire;

— Etude des influences préhypophysaires;

— Etude des autres influences endocrines.

A. — Influences génitales sur l'activité mammaire. Action et rôle des hormones génitales.

La connaissance de l'endocrinologie, introduite dans la physiologie par Cl. Bernard, de Brown-Séquard à la fin du siècle dernier, suggéra l'idée que des influences endocriniennes pouvaient peut-être influencer l'activité normale de la glande mammaire : une telle hypothèse fut émise et confirmée, selon Florentin, par Strumpf (1882), Hammerbacher (1884), Cornevin (1891). Naturellement, ce fut d'abord les glandes génitales que l'on incrimina à l'origine d'un possible stimulus lactogène, et les premières expériences furent dirigées dans ce sens.

Effectivement, on s'aperçut que l'ovariectomie, pratiquée chez les animaux impubères provoque l'atrophie mammaire (Holbran et Knauer) (1899); (Kehrer, 1901); Foges, 1905) [88], à laquelle vient pallier la greffe d'ovaire. Mais ces remarques, qui apportaient un fondement à la théorie hormonale de la lactation, étaient pourtant bien loin d'apporter des éclaircissements à ce problème.

Les expériences systématiques d'Ancel et Bouin [5] (1900-1912) et de leurs élèves vinrent confirmer l'existence d'une action ovarienne s'exerçant sur le parenchyme mammaire.

Expérience I. — Si l'on fait subir à une lapine un coït stérile (par un mâle dont on a, au préalable sectionné et réséqué les canaux déférents), un corps jaune volumineux se développe chez la lapine aux dépens d'un follicule (qui se rompt au moment du coït). Ce corps jaune dure à peu près le temps d'une portée normale de lapine, et, en même temps, les glandes mammaires de la lapine, présentent un développement considérable, sans que cependant une lactation apparaisse.

Expérience II — Si l'on empêche la formation du corps jaune par destruction de tous les follicules de de Graaf (cette destruction étant réalisée, par exemple, par les rayons X), on constate, un mois environ après la dernière application de rayons X, une atrophie considérable du tractus génital : trompes, utérus, vagin, clitoris, mamelons, cependant que le tissu interstitiel (la glande interstitielle, comme on disait alors) conserve son intégrité morphologique.

Donc, dans les deux cas, parallélisme étroit entre l'évolution du corps jaune et de la glande mammaire.

Il a fallu attendre plusieurs années (1924), jusqu'à l'isolement de folliculine, pour voir que l'analogie d'Ancel et Bouin était, en partie du moins, trompeuse, et que la follicule joue, dans le développement de la glande mammaire, un rôle supérieur à celui du corps jaune. Aujourd'hui que l'on a isolé la folliculine et la progestine, hormones que l'on sait être — ou que l'on croit être — les hormones ovariennes, il a été possible d'analyser avec soin l'action spécifique de chacune d'elles et, en conséquence, de connaître, dans une certaine mesure, la valeur des influences ovariennes sur l'activité mammaire. Nous aurons, d'ailleurs, l'occasion de voir que ce n'est pas toujours — ou à coup sûr toujours — les ovaires qu'il faut rendre responsables des modifications observées lors du passage dans les humeurs de ces hormones (folliculine et progestine), car d'autres foyers de production de ces hormones peuvent être considérés.

Nous allons donc étudier successivement l'action sur les glandes mammaires de la folliculine et de la progestine.

a) La folliculine.

La découverte, en 1922, par Allen et Doisy, de la folliculine (ou œstrine, ou œstrone, etc.) a transformé radicalement beaucoup de notions de l'endocrinologie moderne, en particulier de l'endocrinologie des glandes génitales.

La somme des travaux depuis lors effectués sur la folliculine est tellement considérable qu'il nous faut renoncer absolument à tous les citer.

Nous ne reviendrons pas sur les arguments qui permettent de penser que cette hormone, susceptible dans toute la série animale de déterminer l'apparition de l'œstrus, est probablement, dans les conditions physiologiques, l'hormone ovarienne responsable du rut chez tous les animaux. Cette conviction repose non seulement sur les propriétés effectivement œstrogènes de la folliculine — car d'autres corps voisins ont été reconnus posséder sensiblement les mêmes propriétés — mais aussi et surtout sur la possibilité d'extraire cette hormone de l'ovaire (premier procédé de fabrication de la folliculine) et sur le passage et les variations de la folliculine dans les humeurs (le dosage du taux de la folliculine dans le sang et dans les urines montre, en effet, que la folliculine s'élève au moment du rut). Il est bien certain qu'il est difficile d'administrer une preuve cruciale de ce rôle, mais il est raisonnable d'admettre que la folliculine constitue bien l'hormone ovarienne œstrogène.

Nous ne reviendrons pas non plus sur les modes d'obtention, maintenant classiques, de la folliculine : soit à partir d'extraits d'ovaires, soit à partir d'urines gravides, puisque, depuis Zondek et Asheim (1927) [9], on sait que cette hormone se trouve en grande quantité dans les urines gravides, sans que soit élucidée son origine exacte — ovarienne, utérine ou placentaire — et son rôle précis.

Disons seulement qu'aujourd'hui la folliculine est parfaitement isolée : c'est une substance blanche, cristallisée, de formule $C^{18}H^{22}O^2$, peu soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther, très soluble dans la pyridine, le dioxane et le méthylglycol. Elle appartient à la même famille que le cholestérol et les acides biliaires, l'ergostérol et la vitamine D, c'est-à-dire que c'est un composé à carbone condensé, dérivé du phénanthrène, dont la formule consiste en une série de trois anneaux hexagonaux fusionnés à un anneau pentagonal situé à une extrémité de la molécule. Elle a, en outre, une fonction phénol et une fonction cétone.

On peut donc considérer la folliculine comme un dérivé

du phrénanthrène et du cholestérol; la chimie montre aussi, et l'observation biologique le confirme, l'étroite parenté existant entre la folliculine proprement dite et d'autres corps tels que le trihydroxy-folliculine, ou theelol, hormone naturelle œstrogène, décelable elle aussi en grandes quantités, dans les urines gravides, avec d'autres hormones présentes dans les urines gravides : la dihydrofolliculine, l'équiline, avec, aussi, l'hormone du corps jaune, la lutéine, avec l'hormone mâle, l'androstérine, avec, enfin, un certain nombre de dérivés synthétiques de carbures voisins du phénanthrène. C'est, en définitive, la présence du noyau phénanthrène qui paraît être responsable de l'action œstrogénique de la folliculine; et encore, selon Dodds, des corps plus simples que l'anthracène auraient la même propriété. Il semble, dit Rivoire [155], que, pour l'instant, « la fonction œstrogène soit liée à un certain degré d'insaturation d'un système à carbone condensé accompagné de groupes polaires ».

L'étude physiologique de la folliculine, avons-nous dit, a fait l'objet de travaux scientifiques extrêmement considérables, et l'on connaît bien aujourd'hui ses diverses fonctions. On retrouve sa présence et on vérifie son rôle dans toute la série animale, même chez les animaux dépourvus d'ovaire, et même chez les végétaux. Mais c'est surtout chez les mammifères que son action est le plus caractéristique. Son caractère essentiel est alors de faire apparaître l'œstrus et aussi de déterminer une prolifération utérine. On a pu, en se basant sur ces propriétés, mesurer biologiquement cette hormone, et définir des « Unités-Souris », « Unités-Rat », « Unités-International » de folliculine, unités que les auteurs utilisent indifféremment. Mais accessoirement — et nous en arrivons ici au sujet de notre étude — cette folliculine a été trouvée avoir une action réelle sur le parenchyme mammaire, et son expérimentation a fait franchir un grand pas à la connaissance du développement et de la physiologie de la glande mammaire.

Voyons donc en détail l'action de la folliculine sur la

glande mammaire. Nous disons d'emblée qu'il nous est matériellement impossible de citer tous les travaux scientifiques qui, plus ou moins, ont traité de cette question : l'étude de la folliculine a suscité des recherches trop nombreuses, dans lesquelles, sans doute, l'action directe sur la lactation n'était pas le plus souvent recherchée, mais était accessoirement signalée.

Une petite remarque préliminaire : on peut se servir, pour expérimenter l'action mammotropique de la folliculine, de solutions aqueuses ou de solutions huileuses de folliculine : Nelson [126], après les résultats de Laqueur, Borchardt et de Jongh [103], a bien montré que des résultats probants et démonstratifs, absolument constants, étaient obtenus seulement avec des solutions huileuses de folliculine, et que l'emploi de solutions aqueuses expliquait, sans doute, un certain nombre de contradictions constatées selon les auteurs. C'est donc à des solutions huileuses de folliculine (en France, de benzoate de folliculine) qu'il faut s'adresser si l'on veut bien faire l'étude expérimentale de la folliculine.

Une autre remarque digne d'intérêt, c'est que l'action de la folliculine sur la glande mammaire s'exerce aussi bien chez l'animal normal que châtré, et chez le mâle aussi bien, ou tout au moins dans le même sens, que chez la femelle.

Passons en revue les résultats constatés par son emploi dans toute la série des mammifères.

Nous pouvons dire dès l'abord que nous allons constater, dans l'ensemble, par l'emploi de folliculine, des modifications analogues à celles qu'on observe au cours de la phase œstrale du cycle des mammifères, c'est-à-dire un net accroissement des conduits, et un faible ou nul développement des acini sécrétoires. Toutefois, quelques différences existent selon les espèces animales utilisées.

C'est ainsi que *chez la souris*, selon Bradbury (1932) [20], confirmé par Turner et Gomez (1934) [214], on ne trouve pas, sous l'effet de la folliculine, de croissance appréciable des lobules.

Chez le *rat*, Turner et Schultze (1931) [186] ont constaté une certaine prolifération lobulaire, tandis que Selye, Collip et Thomson [165] et Nelson (1935) [125], constatent une prolifération considérable.

Chez le *cobaye*, la folliculine suffit à produire un développement complet du système lobulo-alvéolaire, aussi bien qu'un allongement des conduits galactophores, à condition d'employer des solutions huileuses de folliculine. C'est ainsi que Haterius (1928) [126], avec des solutions aqueuses de folliculine, obtient un développement marqué des canaux et des lobules. Laqueur, Borchardt, Dinguemanse et de Jongh (1928) [103], après des injections de 30 à 300 unités-souris de solution huileuse de folliculine pendant vingt-six jours obtiennent le même résultat. Nelson (1936) [126] et Nelson et Smelser (1933) [128], ont confirmé et étendu ces résultats : employant 375 unités-rat quotidiennes de solution huileuse de folliculine pendant onze semaines chez des cobayes mâles, ils déterminèrent « un développement complet du complexe lobulo-alvéolaire ». Ils arrivèrent ensuite au même résultat avec 5 U.-R. quotidiennes pendant dix semaines, chez des mâles et des femelles châtrés, tandis que 50 U.-R. de solution aqueuse ne produisaient, pendant le même temps, qu'une prolifération partielle des lobules.

Chez le *lapin*, Parkes (1930) [131] et Turner et Franck (1932) [182] trouvent que la folliculine produit une extension marquée du système de conduits, et seulement une petite prolifération lobulaire (2.400 U.-R.) de solution probablement aqueuse administrée pendant cent-vingt jours. Selon Frazier et Mu (1935) [63], la prolifération du système lobulo-alvéolaire serait plus importante que ne l'indiquent Turner et Franck. De même, selon Lyons [108], l'hormone œstrale suffirait à produire un développement alvéolaire complet; mais jusqu'à présent personne n'est venu confirmer cette assertion.

Chez le *chat* (Turner et de Moss) (1934) [181] et le *chien* (Turner et Gomez) (1934) [184], la folliculine produit seule-

ment une extension du système de canaux galactophores; mais, selon Turner et Gomez, cette extension serait faible, même en employant 4.000 U.-R. pendant trente jours, tandis que, selon Houssay (1933) [90], on peut déterminer de la sorte une nette extension des canaux, et que, selon Knude, D'Amour, Carlson et Gustavson (1930) [97], 100 à 200 U.-R. quotidiennes administrées pendant trente-neuf jours à deux chiennes normales et à deux chiennes châtrées déterminent la constitution dans la glande d'un stade présécrétoire, et même, dans un cas, de sécrétion lactée. Toutefois, leurs expériences, qui n'avaient pas pour but essentiel l'étude de la lactation, mais l'étude des variations du métabolisme basal sous l'influence de la folliculine, sont un peu sujettes à caution, car il n'est pas certain, tout au moins dans le cas de l'apparition d'une sécrétion lactée, que d'autres hormones ne soient pas intervenues : la chienne lactante avait, en effet, été en rut deux mois auparavant; or, la chienne, qui entre dans la catégorie des mammifères à métœstrus prolongé, présente, au cours de ce métœstrus, consécutif au rut non suivi de fécondation, des modifications mammaires importantes, qui amènent la glande mammaire à un état comparable à celui qu'elle a normalement à la fin de la gestation ou même quelquefois jusqu'à l'état de lactation (Cf. étude comparée de la glande mammaire dans la série animale); cet état purement physiologique ne peut pas être exclu des expériences du Kunde.

Chez la *chèvre*, De Frémery (1934) [45] constate que la folliculine détermine une prolifération marquée des glandes et les prépare à la lactation, les amenant, estime-t-il, au stade présécrétoire.

Cependant, Turner et Gomez [185], administrant 100 U.-R. quotidiennes d'œstrine à des chevrettes pendant trois semaines, constatent seulement, par l'examen histologique, une prolifération des canaux galactophores.

Chez le *singe*, les Américains ont pu se livrer à quelques expériences. Allen (1927) [2] et Allen, Gardner et Diddle

(1935) [3], intervenant sur des guenons normales ou châtrées, observent, sous l'influence de solutions aqueuses de folliculine, un allongement du système des canaux galactophores et une prolifération alvéolaire insignifiante.

Turner et Allen (1933) [179], se servant de solutions de folliculine, non plus aqueuses, mais huileuses, à fortes doses (14.000 U.-R. par jour), pendant soixante-cinq jours, observèrent chez un singe mâle une prolifération lobulaire très marquée; de même 100 à 200 U.-R. seulement de solution huileuse injectées, pendant quatre à sept mois, à un mâle et à deux femelles impubères, produisirent une prolifération lobulaire distincte, en même temps qu'un allongement des canaux; les auteurs précisent toutefois que, dans cette dernière expérience, le développement lobulaire constaté n'atteignait pas le degré que l'on observe au cours de la gestation.

Dans l'*espèce humaine*, quelques observations cliniques peuvent tenir lieu d'expériences : c'est ainsi que, chez les femmes ayant subi l'ablation de l'utérus et des ovaires, l'entreprise d'un traitement à la folliculine détermine une nette hypertrophie des seins, accompagnée de sensation de chaleur et de tension (Werner) (1935) [193]. On sait aussi que l'ovariectomie pratiquée au cours de la grossesse n'empêche pas la grossesse de se poursuivre et la lactation d'être normale; or, dans ces conditions, la folliculine continue à être produite, comme en témoigne l'analyse urinaire au cours de la gravidité, tandis que, *apparemment*, l'hormone du corps jaune fait défaut. Il ne semble donc pas que l'hormone du corps jaune soit indispensable à la lactation, et la folliculine extra-ovarienne paraît suffire à maintenir le plein développement et à permettre la lactation. Toutefois, Nelson, qui relate ces expériences, déclare sagement qu'il est bien imprudent de conclure quoi que ce soit de définitif de ces observations cliniques, dans lesquelles beaucoup de facteurs très complexes nous échappent.

Disons maintenant quelques mots de l'action sur les glan-

des mammaires de composés très voisins de la folliculine.

Leur action est plus ou moins superposable dans tous les cas à celle de la folliculine, et la présence du noyau « phénanthrène » que nous avons vue, au début de ce chapitre, être assez caractéristique d'une action œstrogène, est, à des degrés voisins, responsable d'une action mammotrope; selon Burrows (1935) [27], certains composés auraient une action plus élective sur les canaux galactophores, tandis que d'autres agiraient de préférence dans le sens d'une prolifération alvéolaire (équilin, œstradiol). Nous n'avons pas encore de données définitives à ce sujet.

Bien que de telles citations s'écartent du cadre strict de notre thèse, il est particulièrement intéressant de signaler l'action spéciale du benzoate de folliculine employé à hautes doses chez des souris mâles.

Lacassagne [101], ainsi que Goormaghtigh et Amerlink (Cf. 61), ont montré que l'on pouvait, sous l'influence d'un tel traitement, voir se développer des carcinomes mammaires; de telles expériences peuvent être mises en corrélation avec les expériences déjà concluantes de l'action cancérique sur la souris de certains carbures synthétiques dérivés du goudron, puisque nous avons vu les relations chimiques étroites unissant les composés œstrogènes et les carbures synthétiques voisins du phénanthrène. Gardner, Smith et Strong [71] (1935) ont confirmé les expériences de Lacassagne.

Résumons donc l'action de la folliculine sur la glande mammaire dans toute la série des mammifères.

Une action, très générale, est indiscutable et se vérifie dans toute la série : c'est l'action proliférante qu'exerce la folliculine sur les canaux galactophores, à des degrés divers selon les espèces animales, selon les doses, les durées de traitement, et selon les composés employés (huileux ou aqueux); mais, quel qu'en soit le degré, cette action est partout manifeste.

Une autre action de la folliculine s'exerce aussi, éventuellement, sur la glande mammaire; nous disons action éventuelle, car elle dépend de l'espèce animale, de la solution employée, de l'intensité et de la durée du traitement : c'est l'action de la folliculine sur le parenchyme glandulaire proprement dit, sur les acini sécrétoires. Il est impossible à l'heure actuelle d'expliquer les différences de résultat obtenues dans les diverses espèces animales.

Dans certaines espèces, on observe assez habituellement une prolifération des acini sécrétoires (rat, cobaye); on l'observe aussi quelquefois, dans des conditions peut-être exceptionnelles, chez la chèvre, le chien, le singe, cette prolifération pouvant aller jusqu'à la sécrétion lactée chez le cobaye, sinon chez le chien.

Dans d'autres espèces, on n'observe pas habituellement de prolifération alvéolaire probante : souris, chat, et, sans doute, chèvre, chien, singe.

Enfin, l'action proliférante de la folliculine sur la glande peut aller, dans certaines conditions, jusqu'à déterminer chez la souris mâle l'apparition de tumeurs hautement malignes.

Telle est donc, dans l'ensemble, l'action sur la glande mammaire de l'hormone folliculaire.

Est-il permis dès lors de croire que, dans les conditions physiologiques, c'est bien la folliculine qui est responsable de certaines variations anatomiques que l'on constate dans la glande ?

Si l'on admet que la folliculine est bien l'hormone du rut, il est logique de croire que la folliculine est bien responsable, en même temps, des modifications mammaires qui accompagnent les variations de son activité œstrale. Reprenons en bloc les arguments : les résultats globaux de l'oophorectomie; l'étude de l'anatomie comparée des glandes mammaires, qui nous a permis de voir, coïncidant avec la période œstrale, une nette prolifération mammaire intéressant surtout les canaux galactophores; l'observation de l'état gravide, où

coïncide avec la plus forte hypertrophie mammaire une élévation considérable du taux de la folliculine dans les humeurs (à vrai dire, cette coïncidence a peu de valeur, car, avec la folliculine voisinent alors beaucoup d'autres hormones).

Ces diverses observations, jointes à la connaissance de l'action spécifique de la folliculine sur la glande mammaire, inclinent donc bien à octroyer à la folliculine ou à un composé œstrogène proche et concomitant, un rôle déterminant sur le développement mammaire.

Ceci dit, il faut bien convenir maintenant que nous ne savons pas dans tous les cas l'origine de cette folliculine, et que action de la folliculine n'est pas toujours synonyme de activité du follicule de de Graaf; en particulier, au cours de la grossesse, il est bien probable que la folliculine provient d'une source extra-ovarienne : utérus peut-être (glande myométriale), ou, plus vraisemblablement, placenta, que l'on sait à coup sûr contenir beaucoup de folliculine.

Nous allons maintenant parler du rôle de l'autre hormone génitale femelle : l'hormone du corps jaune.

b) La Progestine.

Depuis que Ancel et Bouin, en 1911 et au cours des années suivantes, ont montré la valeur endocrine du corpus luteum, cet organe a été incriminé comme agent responsable de variations morphologiques et fonctionnelles de la mamelle. Mais, comme nous l'avons dit lorsque nous avons parlé des expériences de ces auteurs, ils connaissaient seulement la valeur hormonale du corps jaune, et ignoraient celle du follicule en voie de maturation; aussi bien, considéraient-ils dans les réponses de la glande mammaire à des expériences sur l'ovaire, la seule action hormonale du corps jaune, à l'exclusion de toute autre influence endocrine ovarienne. Or, nous savons maintenant que le follicule est, lui aussi, une glande à sécrétion interne, et que son action sur la

mamelle est primordiale. Dans ces conditions, les résultats d'Ancel et Bouin ont nécessité une révision systématique, afin d'écarter toute influence folliculaire dans les actions mammotropes attribuées à l'hormone du corps jaune.

Même depuis que la discrimination est faite entre l'hormone folliculaire et l'hormone lutéale, il n'a pas été toujours facile de dissocier expérimentalement leurs actions physiologiques, car, jusqu'en 1929, on n'avait pas pu isoler d'une façon parfaite cette hormone lutéale, et l'on n'était jamais sûr, dans les extraits mal purifiés de corps jaune employés, d'avoir éliminé complètement toute présence d'hormone folliculaire. Maintenant que l'on connaît et que l'on isole parfaitement l'hormone du corps jaune, des expériences systématiques et exclusives sont possibles; pourtant elles ne sont pas encore bien nombreuses, et cela s'explique malheureusement trop bien : c'est, ainsi que nous allons le voir tout de suite, en raison des difficultés d'obtention et du prix de revient prohibitif de cette hormone.

Qu'est-ce donc, en effet, que cette hormone du corps jaune ? Qu'on lui donne indifféremment le nom de progestine, progestérone, lutine, lutéine, elle a été préparée pour la première fois par Corner et Allen (1929) [2], et isolée à l'état cristallisé par Allen et Hisaw [156] en Amérique, par Fels, Slotta et Rusching, Buttenandt et ses élèves en Allemagne, par Hartmann et Wettekin en Suisse. Elle est de formule très voisine, d'ailleurs, de celle de la folliculine. Comme elle, et comme l'hormone sexuelle mâle, la progestine dérive du cholestérol, par l'intermédiaire du pregnandiol et contient le noyau phénanthrène.

A l'heure actuelle, on n'a pas pu faire encore la synthèse de la progestine, et l'on doit, pour l'obtenir, l'extraire seulement des corps jaunes, où on la trouve en quantités d'ailleurs très réduites. Il n'a pas été possible, comme on a pu le faire pour la folliculine, de déceler la progestine dans les urines de gestante et de l'en extraire. Aussi l'obtention de cette hormone en petites quantités à partir de quantités

considérables d'ovaires est-elle très dispendieuse et son utilisation chimique ou expérimentale très réduite.

Cependant, nous trouvons dans les écrits américains quelques relations expérimentales de son emploi et de son action sur les glandes mammaires.

Ces expériences, nous le disons tout de suite, faites avec des extraits purifiés d'hormone lutéale et exempts d'hormone folliculaire, doivent, pour être indiscutables, éliminer complètement la présence chez l'animal utilisé et l'action physiologique éventuelle, de folliculine. Aussi, les meilleurs sujets d'expérience sont-ils, à ce point de vue, des mâles ou des femelles châtrées.

Sur la lapine châtrée, Allen et Corner, en 1930 [2], ont essayé les extraits lipoïdiques de corps jaune, qu'ils étaient parvenus à fabriquer depuis un an à peine : ces extraits ne déterminèrent pas, disent les auteurs, de modifications mammaires probantes.

Nelson (1932) [120], confirma ces expériences, en y ajoutant un facteur dont il était hypothétiquement possible de concevoir le rôle : non seulement il injecta des extraits de corps jaune, mais encore il traumatisa directement l'utérus au point de provoquer sur l'endomètre l'apparition d'un tissu décidual, mais le résultat n'était pas plus probant quant à des modifications mammaires.

Nous avons éliminé de parti pris les observations dans lesquelles, à l'action du corps jaune, avait pu s'adjoindre l'action de l'hormone folliculaire (Ancel et Bouin, 1911; Hammond, 1917; Nelson et Pfiffner, 1930-1931).

Il nous faut aussi éliminer maintenant les expériences pourtant suggestives, en apparence, de Parkes, dans lesquelles un facteur hormonal autre que l'hormone lutéale n'allait pas tarder à être rendue responsable des résultats observés.

Parkes (1929) [132] injecte à des lapines ayant subi un coït stérile, un extrait alcalin d'hypophyse antérieure. Dans ces conditions, la survie du corps jaune apparu après le coït stérile est prolongée, et simultanément apparaissent

des modifications de la glande mammaire pouvant aller jusqu'à l'apparition de sécrétion lactée. Comme les extraits alcalins de préhypophyse étaient connus, depuis Ascheim et Zondek, pour avoir une action gonadotrope précise : la formation de corps jaunes, Parkes attribua la lactation observée à la survie des corps jaunes consécutive à l'emploi des extraits alcalins préhypophysaires. Evans et Simpson confirmèrent ces résultats sur le rat. Mais l'expérience de Allen et Corner vint démontrer l'inexactitude de l'interprétation de Parkes : remplaçant l'extrait préhypophysaire par son extrait de corps jaune, il n'observe pas de lactation chez la lapine pseudo-gestante; il est manifeste qu'il aurait dû en observer si vraiment les extraits préhypophysaires avaient agi sur la glande mammaire par l'intermédiaire des corps jaunes produits. En réalité, et nous aurons l'occasion de le voir longuement dans un chapitre prochain, les extraits préhypophysaires avaient, outre leur action gonadotrope déjà classique, une autre action qui n'allait pas tarder à devenir elle aussi bientôt classique : c'est leur action mammotropique, que Parkes ne pouvait pas incriminer.

Est-ce à dire, dans ces conditions, que l'hormone du corps jaune soit dépourvue de toute action sur les glandes mammaires ? Non certes. Un nombre, restreint encore mais démonstratif, d'expériences entreprises avec la progestine montre que, employée en concomitance avec la folliculine, ou, plus exactement, employée simultanément avec la folliculine après un traitement préalable exclusif à la folliculine, l'hormone du corps jaune amène les glandes mammaires à un état de développement beaucoup plus considérable que ne parvient à le faire la folliculine employée seule : là où la folliculine ne réussit qu'à déterminer un allongement et une hypertrophie des canaux galactophores, la synergie « folliculine-progestine » détermine, en outre, une prolifération considérable des acini glandulaires (sans que cependant apparaisse de sécrétion lactée d'une façon habituelle). Il semble que le traitement initial à la folliculine « sensibi-

lise » les terminaisons alvéolaires au traitement lutéal consécutif.

C'est à de tels résultats que parviennent Turner et Schultze (1931) [186] et Turner et Franck (1932) [182] sur le rat et sur le lapin; Riddle, Bates et Dykshorn (1933 [147] et Asdell et Gomez (1934) [10] sur le lapin; Turner et de Moss (1934) [181] sur le chat; Freud et de Jongh (1935) [66] sur le rat. Dans tous ces cas, la synergie « folliculine-progestine », employée telle que nous l'avons précisée, amène les glandes mammaires à leur état présécrétoire, tel qu'il existe à la fin d'une gestation normale.

Les Américains eux-mêmes n'ont pas rapporté d'expériences sur le singe. Werner (1935) [193] rapporte deux observations cliniques de femmes châtrées, traitées par l'association folliculine-progestine : elles auraient présenté cliniquement une apparence de plus grand développement de la poitrine que celle observée communément par l'emploi de la folliculine seule.

Le cobaye fait exception à la règle commune : chez lui, la folliculine seule amène les glandes mammaires à un état de développement aussi avancé que la synergie folliculine-progestine.

Nous voyons donc, en définitive, que, pour être plus dissimulée que l'action de la folliculine, l'action de la progestine n'en est pas moins réelle : cette synergie glandulaire, cet « équilibre hormonal », sur lequel Brouha et Collin ont récemment mis l'accent (1935) [26], amène la glande mammaire à un état de développement physiologique que l'emploi indépendant de chacune des deux hormones ne permettait pas de concevoir.

Maintenant, on conçoit mieux les phases du développement morphologique de la mamelle, subissant d'abord, de par la folliculine, un premier développement morphologique (atteignant électivement les canaux galactophores) et, en outre, une sensibilisation de ces acini sécrétoires à l'action consécutive de la progestine, qui prépare les glandes à leur rôle physiologique.

Il est logiquement permis de croire que ce n'est pas impunément que le corps jaune reste développé au cours de la grossesse et qu'il joue, sans doute, dans le déterminisme du développement de la mamelle, le rôle que l'expérimentation permet de lui attribuer.

A la fin de cette étude des hormones génitales sur la glande mammaire (la seule étude qui, pendant de longues années, ait été entreprise), une déception malgré tout persiste; elle ne manquait pas de troubler les biologistes, qui, sur ces données, voulaient établir une théorie complète de la régulation de la fonction mammaire; c'est que, par l'emploi de ces hormones génitales, nous sommes bien arrivés à déterminer un développement complet de la glande mammaire, mais non pas une sécrétion lactée, du moins habituelle. Aussi bien, ces théories restaient-elles toujours un peu confuses : nous le verrons plus loin. Mais, en 1928, la connaissance de la physiologie de la glande mammaire devait s'enrichir d'un facteur nouveau, lequel venait merveilleusement combler le vide laissé par les expériences antérieures. C'est à l'étude de ce facteur nouveau, c'est-à-dire au rôle de la préhypophyse, que nous allons maintenant nous attacher.

B. – L'influence du lobe antérieur de l'hypophyse. La prolactine.

Dans le chapitre précédent, nous avons vu l'action indéniable exercée par l'ovaire sur la glande mammaire, ou tout au moins par les hormones génitales sur cette glande, et la possibilité même d'édifier sur cette action couplée de la folliculine et de la progestine une théorie du mécanisme hormonal de la sécrétion lactée. Nous aurons l'occasion d'y revenir dans un chapitre ultérieur, mais nous avons déjà pu nous rendre compte que cette théorie, assez séduisante au début des premières recherches sur les rôles physiologiques de la folliculine, en raison de l'influence considérable sur la glande mammaire, que l'expérimentation permettait d'attribuer à cette hormone, ne satisfaisait pas malgré tout complètement aux exigences des faits expérimentaux.

Les choses en étaient là lorsque, en 1928, un nouveau facteur, susceptible d'agir à un haut degré sur la glande mammaire fut découvert et expérimenté. Depuis lors, le rôle de ce nouveau facteur, originaire du lobe antérieur de l'hypophyse, a été étudié en de nombreux laboratoires. Les preuves se sont accumulées de l'importance de son rôle, et l'on a pu édifier désormais une théorie hormonale plus complète et, semble-t-il, plus satisfaisante de la sécrétion lactée.

C'est dans un laboratoire français, le laboratoire de Bouin, à Strasbourg, que Stricker et Grueter [201], en 1928 firent une série d'expériences au terme desquelles ils purent conclure à la présence dans la glande pituitaire d'un facteur lactogène.

Depuis lors, trois courants scientifiques se sont plus ou moins simultanément intéressés à cette hormone lactogène :

1° Certains se sont plus spécialement attachés à déterminer l'action des extraits préhypophysaires dans toute la série des mammifères.

Nous retrouvons ici, par exemple, les noms de Gardner et Turner, Lyons, Evans, Riddle, Allen, Houssay, Sadi.

2° D'autres — ou les mêmes — ont cherché à purifier et à isoler l'hormone lactogène : Riddle et ses collaborateurs, Gardner, Lyons, Evans, Anselmino et Hoffmann, et à préciser ses propriétés physico-chimiques et biologiques.

3° D'autres, enfin, se sont préoccupés d'établir des contre-épreuves du rôle de l'hormone lactogène, c'est-à-dire de bien établir si l'hormone lactogène préhypophysaire joue effectivement le rôle que l'on peut expérimentalement lui attribuer (Nelson, Lyons, Selye Collip et Thompson, Houssay, Allen et Wiles, Florentin, Brouha et Collin, etc.).

Ces trois ordres de recherche scientifique indiquent précisément le plan que nous allons suivre pour cette étude.

a) Action des extraits préhypophysaires sur la glande mammaire.

Relatons d'abord l'expérience fondamentale de Stricker et Grueter : ces auteurs démontrèrent que si l'on fait subir à une lapine un coït stérile, ce coït est suivi d'un développement considérable de tissu glandulaire de la mamelle (expériences d'Ancel et Bouin). Mais si l'on fait alors à ces lapines ainsi « préparées » des injections d'extrait aqueux de lobe antérieur d'hypophyse, une sécrétion lactée copieuse apparaît.

Un peu plus tard, ces auteurs démontrèrent le rôle purement humoral de cette action du lobe antérieur, puis ensuite ils étendirent à la chèvre et à d'autres animaux l'action lactogène préhypophysaire.

En 1930, Corner (cf. 41), à l'insu des travaux de Striker et Grueter, retrouva lui aussi, en reprenant des expériences de Parkes mal interprétées, le rôle lactogène du lobe antérieur. En 1929, en effet, c'est-à-dire après les travaux de l'Ecole de Strasbourg, mais lui aussi dans l'ignorance des publications françaises, Parkes avait pratiqué sur des lapines, soumises au préalable à un coït stérile, des injections d'extrait alcalin de préhypophyse. La lactation qu'il avait alors vu apparaître, il l'avait attribuée à une action lactogène de la progestine des corps jaunes, dont la préhypophyse, injectée sous forme d'extraits alcalins, permettait la survie. C'est alors que Corner, reprenant les expériences de Parkes remplaça la préhypophyse utilisée par cet auteur par de la progestérine, qu'il venait précisément d'obtenir à l'état pur : aucune sécrétion lactée n'apparut dans ces conditions. Il lui fut, par conséquent, licite de conclure que, dans les expériences de Parkes, ce n'était pas par le truchement de l'action de la progestine qu'avait pu être déterminée la sécrétion mammaire, mais bien directement, sans doute, par une action spécifiquement lactogène des extraits préhypophysaires employés.

Depuis cette époque, les expériences de cet ordre se sont multipliées, surtout en Amérique.

C'est ainsi que Nelson et Pfiffner, en 1930 [127], avec des implants pituitaires frais ou des extraits analogues à ceux de Corner, purent déclencher la sécrétion lactée chez des cobayes femelles préparées préalablement par des injections de folliculine et de progestine.

Chez les lapines et chez les rats, Nelson et Pfiffner [127] arrivèrent au même résultat.

Sur la chèvre, Asdell (1932) [10] confirma ces notions et montra que l'administration d'extraits hypophysaires à des chèvres en lactation empêchait le déclin normal de leur sécrétion lactée.

Mêmes résultats de Turner et Gardner (1931) [183]. De même, Bradbury (1932) [20] observe des modifications sécré-

toires des glandes mammaires des souris après administration d'extraits pituitaires.

La stimulation de la lactation par les extraits préhypophysaires a été retrouvée : par Frei [64], par Evans (1933) [54], sur la chèvre; par Gardner et Turner (1933) [72] sur la truie; par Lyons, Chaikoff et Reichert (1933) [109], sur la chienne; par Catchpole, Lyons et Regau (1933) [32], sur la génisse; par Turner de Moss (1933) [209], sur la chatte; par Nelson (1934) [125], sur l'écureuil; par Riddle, Bates et Dykshorn (1933) [148], sur le singe, ainsi que par Allen, Gardner et Biddle (1933) [3]; par Mc Phail (1935) [127], sur le furet; par Houssay (1935) [105], sur la chienne; par Sadi (1935) [183], sur le cobaye, etc.

Mais mettons bien en vedette un caractère essentiel commun à toutes ces expériences : chaque fois que l'on veut faire apparaître chez un mammifère une sécrétion lactée sous l'influence d'extraits hypophysaires, il est nécessaire de préparer les glandes mammaires à leur rôle par l'action préalable d'hormones sexuelles :

Chez le cobaye, l'action de la folliculine est seule nécessaire (Nelson et Pfiffner, Houssay, Sadi).

Chez la rate, la chèvre, la lapine, etc., par l'action couplée de la folliculine et de la progestine : folliculine employée seule d'abord, puis en association avec la progestine. C'est surtout Nelson qui a insisté sur cette nécessité primordiale. Effectivement, on trouve cette condition nécessaire réalisée dans toutes les expériences citées plus haut, soit que les expérimentateurs aient directement utilisé l'action de ces hormones, soit qu'ils aient trouvé des glandes mammaires déjà sous l'influence de ces hormones (gestation avancée, pseudogestation de la lapine, etc.).

Une autre condition est non moins indispensable que la première : c'est que, au moment où l'on emploie les extraits hypophysaires, on doit avoir cessé le traitement préalable à la folliculine, sans quoi la présence dans les humeurs d'une forte dose de folliculine semble empêcher le déclenchement

de la sécrétion lactée, au point que la folliculine est utilisée en clinique lorsqu'on veut tarir momentanément la sécrétion lactée.

La folliculine exerce donc, vis-à-vis de l'action lactogène des extraits hypophysaires, une double action : action de sensibilisation ou de mordançage de la glande mammaire à l'action pituitaire, et, presque en sens contraire, une action empêchante, à l'encontre de cette action pituitaire.

Mais, ce double caractère une fois admis, cette double condition une fois réalisée, le fait essentiel demeure, à savoir l'action lactogène indiscutable des extraits préhypophysaires.

Comment s'exerce cette action ? Directement ou par le truchement d'autres glandes endocrines ou du système nerveux?

Le système nerveux ne paraît pas avoir un rôle essentiél (Cannon) [29] : la section des terminaisons nerveuses centrifuges des nerfs des glandes mammaires n'affecte pas la sécrétion lactée (Cf. chapitre ultérieur).

Les glandes endocrines ne semblent pas intervenir davantage : on pourrait être tenté d'incriminer les ovaires. En réalité, l'expérience démontre (Nelson et Pfiffner, Houssay, et bien d'autres...) que les ovaires n'interviennent pas dans la réponse lactogène des glandes mammaires aux extraits hypophysaires. Des cobayes femelles impubères ou châtrées, des chiennes châtrées, purent répondre à l'hypophysaire aussi bien que des femelles normales.

Bien plus, les mâles de ces espèces peuvent produire du lait sous l'action du traitement préhypophysaire, pourvu, bien entendu (et ici cette condition est encore plus essentielle), que les glandes mammaires de ces animaux aient été au prélable préparées par un traitement intensif de folliculine et de progestine.

Comme le remarque Nelson, ces expériences sur les mâles sont particulièrement démonstratives et réalisent dans les meilleures conditions possibles une véritable synthèse de l'activité de la glande mammaire et de sa physiologie. Les

expériences de Houssay, par exemple, ne laissent pas d'être assez impressionnantes [90] : prenant des chiens mâles (normaux, châtrés ou hypophysectomisés), il est arrivé, après un traitement prolongé d'hormones sexuelles, à obtenir, sous l'influence d'extraits alcalins de préhypophyse, une abondante sécrétion lactée, au point que ces chiens mâles pouvaient allaiter correctement une portée de chiots.

Quant aux autres glandes endocrines, à priori rien n'interdirait de vouloir les incriminer. Nous verrons dans un chapitre ultérieur qu'elles jouent bien un rôle vis-à-vis de la sécrétion lactée, rôle important mais indirect et contingent, à l'égard du rôle de la glande pituitaire, et que ce rôle n'est pas sous le contrôle immédiat de l'hormone lactogène.

Il nous faut maintenant envisager un autre élément du problème et nous demander quel est dans les extraits hypophysaires utilisés l'élément responsable de la réponse lactogène. Préparer un extrait aqueux brut de préhypophyse, comme il était fait dans les expériences de Stricker et Grueter et dans celles de leurs premiers imitateurs, c'est injecter à l'animal un complexe organique riche en hormones multiples (hormone de croissance, hormones gonadotropes, hormone corticotrope, hormone thyrotrope, etc.), puisque l'on sait aujourd'hui que l'hypophyse « cerveau endocrinien », « quartier général des glandes endocrines », contient un nombre très considérable d'hormones. Parmi toutes ces hormones, laquelle rendre responsable d'une action lactogène ? Une hormone déjà connue et étiquetée ou, au contraire, une hormone nouvelle ? Pour pouvoir répondre à cette question, il a fallu arriver à préparer, à partir de la préhypophyse, des extraits glandulaires purifiés : l'emploi des extraits purifiés déjà existants (hormones gonadotropes, hormone de croissance) a montré qu'il ne s'agissait pas d'une de ces hormones; l'obtention d'extrait lactogène purifié a montré que cet extrait n'était doué manifestement d'aucune autre action hormonale, et qu'il s'agissait donc bien d'une hor-

mone spécifique. C'est surtout à Riddle, Bates et Dykshorn (1933) [148] que revient le mérite d'une telle démonstration. Les premiers ils parvinrent à fabriquer une hormone lactogène purifiée, qu'ils ont appelée la prolactine (nous en reparlerons tout à l'heure), et à opposer son haut potentiel lactogène — et exclusivement lactogène — au faible pouvoir lactogène des autres hormones, en particulier des hormones gonadotropes et de l'hormone de croissance, le faible pouvoir lactogène éventuel de ces extraits hormonaux provenant précisément de l'imperfection des procédés et étant fonction de l'impureté des extraits utilisés. Leurs expériences, portant sur d'impressionnantes séries animales, sont tout à fait démonstratives.

Gardner et Turner, Nelson et Pfiffner, ont confirmé cette propriété. De même, Lyons, qui a particulièrement cherché à séparer l'hormone lactogène obtenue par lui (la mammotropine) d'une autre hormone voisine, la corticotropine, assez voisine semble-t-il, mais non douée de pouvoir lactogène, sinon peut-être d'un pouvoir lactogène indirect, par l'intermédiaire de la surrénale, et accessoire en comparaison du haut potentiel lactogène de la mammotropine.

De tous ces travaux résulte donc la certitude que l'hormone lactogène contenue dans la préhypophyse est bien une hormone distincte.

Maintenant que le terrain est déblayé, que la preuve est faite de la présence dans la préhypophyse d'une hormone lactogène, agissant directement sur la glande mammaire et différente des autres hormones pituitaires, nous pouvons désormais étudier les caractères distinctifs de cette hormone, ses propriétés physiques, chimiques et biologiques, telles qu'on les observe dans les extraits obtenus par les méthodes de préparation et de purification, dont nous allons maintenant parler.

b) L'hormone lactogène.
Sa préparation. Ses propriétés.

Nous nous étendrons longuement sur deux méthodes d'extraction de l'hormone lactogène :

La première, celle de Riddle, Bates et Dykshorn, la plus classique et la première décrite, a permis de connaître définitivement les caractères distincts ou spécifiques de l'hormone lactogène. L'hormone qu'ils ont isolée porte le nom de prolactine.

L'autre, décrite par Lyons, plus récente, plus élégante et plus facilement réalisable, donne une hormone lactogène à laquelle les auteurs ont donné le nom de mammotropine.

Nous signalerons aussi, mais en insistant moins longuement sur leur technique, d'autres modes de préparation de l'hormone lactogène : celle de Gardner et Turner, celle de Anselmino et Hoffmann, celle de Evans.

1° Préparation de la prolactine d'après Riddle, Bates et Dykshorn [148].

Nous exposons en détail cette technique d'obtention de l'hormone lactogène, selon les écrits publiés par les auteurs américains, cette technique, susceptible d'intéresser éventuellement quelque chercheur, n'étant encore, à notre connaissance, nulle part publiée en langue française avec tous ces détails.

Considérations générales. — Le principe général de la préparation de la prolactine repose sur la propriété reconnue par les auteurs que la prolactine est relativement insoluble dans l'eau à son point iso-électrique, et soluble au contraire dans les solutions fortement acides ou alcalines, alors que les hormones gonadotropes sont solubles dans l'eau à toutes les concentrations en ions H, et que l'hormone de croissance est détruite dans les solutions fortement acides ou alcalines; l'éthanol, lui aussi, détruit l'hormone de croissance, tandis qu'il respecte l'hormone lactogène insoluble

dans ce liquide, et permet, par conséquent, la séparation de ces deux hormones. Il suffit donc, pour obtenir l'hormone lactogène, d'obtenir un extrait acide ou alcalin de lobe antérieur, obtenu en présence d'éthanol, de neutraliser cet extrait progressivement et de recueillir le précipité.

Mode d'extraction. — Il faut se servir de lobes antérieurs desséchés : de bœuf (on obtient avec l'hypophyse de cet animal le meilleur rendement en hormone lactogène), de brebis (rendement moindre) ou de porc (rendement faible).

On fait trois extractions acides successives (avec de l'acide chlorhydrique et à un pH de 1,5 à 2,5) de poudre d'organe desséchée à l'éthanol, ces trois extractions s'étendant sur une durée de quarante-huit heures.

Les trois extraits acides sont alors combinés à de la soude, qu'on ajoute jusqu'au point de maximum de précipitation (c'est-à-dire en pratique jusqu'à un pH de 6,5 à 7). Le précipité ainsi obtenu est centrifugé et lavé pour le débarrasser de l'hormone gonadotrope (soluble), et est alors desséché à l'éthanol et à l'acétone. Il reste encore un peu de pouvoir lactogène dans le résidu acido-insoluble, que l'on peut recouvrer complètement par une extraction alcaline, précipitation iso-électrique et dessication, comme nous l'avons décrit pour l'extrait acido-soluble.

Une variante de ce procédé est encore proposée par les auteurs :

Sur la poudre d'organe, on fait une extraction acide (à un pH de 1,5 à 2,5) dans une solution d'éthanol à 60 p. 100; l'extrait ainsi obtenu contient une grande part de prolactine. Mais comme le résidu acido-insoluble est lui aussi riche en prolactine encore, on l'extrait en milieu alcalin (pH de 10,5 à 11) avec une solution d'éthanol à 60 p. 100. Les deux extraits acido et baso-solubles à l'éthanol sont ajustés au point iso-électrique, de précipitation maxima, et donnent alors un précipité hautement riche en prolactine.

Une autre variante, enfin, permet d'obtenir, peut-être pas avec une discrimination parfaite, mais avec un degré de pureté pratiquement suffisant dans la plupart des cas, non seulement l'hormone lactogène, mais plusieurs hormones préhypophysaires.

Une quantité donnée de poudre de lobe antérieur desséché ou de lobes antérieurs frais, hachés menu, est mise en suspension dans un volume d'eau égal à dix ou quinze fois son poids sec. On ajoute de la soude normale jusqu'à obtention d'un virage au rose, de la phtaléine du phénol (c'est-à-dire un pH de 8,5 à 9 approximativement). On agite le mélange pendant une heure au moins, puis on le centrifuge et on décante le liquide surnageant : la portion insoluble est mise en suspension dans de l'eau (au même volume qu'au début de l'extraction) et extraite après une heure, à un pH de 8,5 à 9 encore. Ces extractions sont ainsi répétées quatre ou cinq fois, en ajoutant chaque fois un peu de soude après les deux premiers extraits, de façon à augmenter chaque fois le pH jusqu'à un pH de 10,5 à 11 pour le dernier extrait. Le résidu alcalin insoluble (A) est porté à un pH de 5 à 7 avec de l'acide chlorhydrique, et est alors desséché par l'éthanol et à l'acétone.

Le premier extrait (de pH 8,5 à 9) est ajusté à un pH de 8 environ et centrifugé. La fraction insoluble en résultant est mise en suspension dans le second extrait (de pH à peu près semblable), ajusté à son tour à un pH de 8 et centrifugé. La fraction insoluble en résultant est mise en suspension dans l'extrait suivant..., et ainsi de suite dans les cinq extraits de plus en plus alcalins. Finalement, la dernière fraction insoluble à un pH de 8 (B) est mise en suspension dans un petit volume d'eau, ajustée à un pH de 5 à 6 avec de l'acide chlorhydrique et desséchée à l'éthanol et à l'acétone.

Les fractions solubles à un pH de 8 sont alors ajustées l'une après l'autre au point de solubilité minima, c'est-à-dire à un pH de 5 à 5,5, et centrifugées. Le précipité iso-électrique ainsi obtenu avec la première est mis en suspension dans

(et par conséquent extrait avec) chaque fraction suivante soluble à un pH de 8, jusqu'à ce que la dernière soit précipitée iso-électriquement. Les fractions combinées insolubles au point iso-électrique (C) sont finalement desséchées à l'éthanol et à l'acétone.

Les deux ou trois premières fractions iso-solubles, contenant beaucoup d'hormone gonadotrope, sont combinées (on peu indifféremment combiner avec elles ou écarter au contraire les fractions suivantes), puis concentrées dans le vide au dixième de leur volume et précipitées avec de l'éthanol (solution d'éthanol concentrée à 70 ou 75 p. 100), de préférence à basse température. Attendre que la précipitation soit complète, puis décanter le liquide surnageant et dessécher le précipité. On extrait complètement le précipité avec de l'eau additionnée d'une quantité minime de soude, on le reprécipite au point iso-électrique, on le centrifuge, on décante la partie soluble, et on extrait la fraction insoluble une ou deux fois encore. La fraction iso-insoluble (D) est alors desséchée.

Au contraire, la fraction iso-soluble que l'on vient de décanter est précipitée par de l'éthanol à une concentration de 70 à 75 p. 100, le précipité est desséché : c'est la fraction iso-soluble E. On peut trouver que ce précipité à l'éthanol n'est pas encore complètement soluble dans l'eau, mais une extraction ultérieure avec de l'eau et une nouvelle précipitation à l'éthanol le débarrasse complètement de son matériel insoluble dans l'eau.

Nous avons donc, en définitive, cinq fractions nettement distinctes à considérer :

A, correspondant à 60 p. 100 du poids initial de la glande utilisé, contient : pas de potentiel gonadotrope et seulement des traces de prolactine;

B représente 7 à 10 p. 100 du poids initial, contient peu ou pas d'hormone gonadotrope, et à peu près cinq fois moins de prolactine que la fraction C;

C, principale fraction iso-insoluble, 10 à 15 p. 100 environ

du poids initial, est constitué essentiellement de prolactine; il ne contient que peu ou pas d'hormone gonadotrope;

D, 2 à 3 p. 100 du poids initial, est aussi riche que C en prolactine, mais contient un peu d'hormone gonadotrope, à moins d'être longuement lavé;

E, enfin, est une riche préparation gonadotrope, contenant seulement des traces de prolactine, et plus habituellement des principes du lobe postérieur.

En définitive, nous voyons donc que la prolactine est obtenue principalement à partir des résidus insolubles, qui auraient été écartés par ceux qui, jusqu'alors, avaient fait des préparations d'hormone de croissance ou d'hormone gonadotrope.

Les auteurs ont essayé aussi d'extraire de la prolactine du muscle, du testicule ou du sang total, mais n'ont pu y parvenir.

Les auteurs terminent enfin l'exposé de leur technique par les considérations suivantes :

On ne peut établir si la prolactine elle-même est faiblement soluble au point iso-électrique, ou si elle est adsorbée par des composés insolubles iso-électriquement.

Il est aussi assez remarquable de noter que le point de solubilité minima (point iso-électrique) de préparations de prolactine faites à partir d'extraits acides est approximativement 7, tandis que les précipités alcalins sont précipités à un pH de 5 environ. A l'heure actuelle, ce paradoxe ne peut être expliqué.

2° Préparation de la mammotropine d'après Lyons [107].

Le procédé de préparation de l'hormone lactogène préconisé par cet auteur est, semble-t-il, de réalisation plus pratique que le procédé précédent. Aussi le décrirons-nous lui aussi en détail.

Soit 1 kilogramme d'hypophyses non disséquées de bœufs (soit environ 500 grammes de lobe antérieur). Ajouter 4 litres d'acétone additionnée de 100 cm³ de HCl à 35 p. 100 : 1 litre

chaque fois, en mélangeant chaque fois longuement la masse par agitation. Centrifuger et ajouter 3 litres d'acétone au liquide surnageant. Agiter vivement, et, si possible, laisser toute la nuit à basse température. Dissoudre le précipité gommeux dans un mélange de 100 cm³ d'eau et 100 cm³ d'acétone, et reprécipiter en ajoutant 800 cm³ d'acétone. Dissoudre le précipité dans 200 cm³ d'eau et 100 cm³ d'ammoniaque (à 28 p. 100 de NH^3), et mettre à reposer à la température de la chambre pendant 3 heures. Ajouter alors 2 volumes d'acétone, centrifuger et rejeter le précipité (ou bien le réextraire par dissolution dans 100 cm³ d'eau et addition de 50 cm³ d'ammoniaque et 2 volumes d'acétone comme précédemment). Au liquide surnageant, ajouter un volume d'acétone et 100 cm³ de HCl à 35 p. 100. Agiter vivement pour précipiter. Rejeter le liquide surnageant et évaporer l'acétone ammoniacale du précipité. Dissoudre dans 200 cm³ d'eau, avec suffisamment de soude normale pour obtenir une solution claire. Ajuster à un pH de 6,5 avec de l'acide chlorhydrique normal, et centrifuger pour rejeter le précipité. Ajuster à un pH de 5,5, refroidir, et recueillir le précipité. (Plusieurs ajustements successifs du liquide surnageant peuvent être faits avec HCl et NaOH, d'un pH alcalin à un pH de 6,5 et refroidissement, en vue d'augmenter la quantité du précipité iso-électrique.) Habituellement, on recueille environ 1 milligramme de précipité. Le dissoudre dans aussi peu d'eau et de soude normale qu'il est nécessaire pour donner une solution claire à un pH de 8. Après avoir déterminé le pourcentage de matières organiques, ajuster la solution à 1 p. 100, à un pH de 7,6; ajouter de l'hexylrésorcinol à 1/15.000 ou du merthiolate à 1/5.000, et stériliser vingt minutes à 100 degrés deux jours consécutifs.

3° L'hormone lactogène de Evans [57].

Tout récemment, Evans a décrit un nouveau mode de préparation de l'hormone lactogène, sur la valeur duquel manque encore le contrôle d'expériences nombreuses. Le protocole de cette nouvelle méthode est le suivant :

La plupart des essais ont été faits entre 2 et 5 degrés centigrades. L'hypophyse de bœuf subit une extraction répétée avec de la soude 0,05 N, et les extraits sont neutralisés avec de l'acide chlorhydrique 0,05 N. Une très grande quantité de protéines inertes est alors précipitée avec des sels de Ca ou autres. Le liquide surnageant contient une grande partie, sinon la totalité du principe lactogène. Ce principe est alors précipité à son point iso-électrique, à un pH voisin de 5, par un ajustement soigneux du pH avec de l'acide chlorhydrique 0,05 N et avec contrôle de la concentration en sel. Deux autres fractions peuvent être alors précipitées à un pH de 4,3 et 3,2 respectivement. La première fraction contient 80 à 90 p. 100 du principe lactogène, et contient 8 à 15 unités-pigeons d'hormone lactogène par milligramme; la seconde fraction contient 10 à 20 p. 100 du principe lactogène et 1 à 2 unités-pigeons par milligramme; la troisième ne contient pas d'hormone lactogène.

La première fraction peut être débarrassée du principe gonadotrope qu'elle contient par précipitation répétée à un pH de 5; on ne trouve alors aucun facteur thyrotrope ou gonadotrope. On peut obtenir une purification plus poussée par l'emploi de traitement fractionné à l'alcool. Des préparations ont été faites qui ont accusé jusqu'à 33 unités-pigeon par milligramme. La nouvelle préparation lactogène stimule la sécrétion lactée chez les lapins, avec une simple dose de 1 milligramme par kilo d'animal.

Il existe enfin d'autres modes de préparation de l'hormone lactogène : celui de Gardner et Turner (galactine) pourrait être décrit, mais il est, somme toute, assez voisin de celui de Riddle, Bates et Dykshorn et ne lui apporte pas une très grande amélioration; celui d'Anselmino et Hoffmann [7] paraît moins rigoureux que les procédés ci-dessus décrits.

Tels sont donc les principaux procédés de préparation de l'hormone lactogène; ils donnent tous des précipités de valeur expérimentable comparable, et l'expérience contrôle l'efficacité de leur technique. Mais on n'a pu aller plus loin

jusqu'à présent, et établir la formule chimique exacte de ces hormones lactogènes, encore moins en faire la synthèse. Nous allons maintenant exposer les principales propriétés de ces hormones dans la mesure où ces propriétés peuvent être actuellement précisées.

Propriétés chimiques de l'hormone lactogène.

Au point de vue de la nature chimique de l'hormone lactogène, on sait seulement — et encore — qu'il s'agit d'une substance protéique, ou, plus exactement, que, si l'hormone n'est pas une protéine, elle est fixée ou adsorbée par des protéines. La preuve en est donnée par le fait que la prolactine et les autres hormones lactogènes donnent une réaction positive au biuret et réagissent fortement à la ninhydrine, à la xanthoprotéine, tandis qu'elles sont négatives (dit Evans) aux réactifs de Kœssler-Hauke et de Millon (Cf. Nelson, Riddle, Evans). Une autre preuve en est fournie par le fait que la prolactine est détruite par la digestion tryptique (Bates, Riddle et Lahr [15], Gardner et Turner [72]). La protéine qui constitue, ou qui absorbe, l'hormone lactogène paraît être d'ailleurs une protéine à grosse molécule : elle ne dialyse pas à travers une membrane de collodion (Gardner et Turner [72]), ni à travers un collodion à l'acide acétique à 8 p. 100 (Nelson) [126], ce qui l'oppose nettement aux autres hormones pituitaires, qui correspondent, semble-t-il, à des protéines de poids moléculaire plus réduit.

Selon les dernières recherches de Evans, il y a des présomptions que ces préparations lactogènes soient riches en tryptophane, mais qu'elles ne contiennent pas de tyrosine. Dans les préparations mal purifiées de Evans, il y a un groupe soufré très labile; mais cet élément disparaît lorsque la purification est plus poussée. Il y a environ 3,5 p. 100 de cystine dans les préparations de Evans contenant 25 unités par milligramme.

A l'heure actuelle, il n'est guère possible de donner plus

de précisions sur l'hormone lactogène; mais il est probable, au jugé des expériences nombreuses qui s'y rapportent, que d'autres précisions ne tarderont pas à être acquises.

Propriétés physiques ou physico-chimiques.

L'hormone lactogène est insoluble dans l'éther, l'acétone, etc., et soluble dans l'eau nettement acide ou nettement alcaline, tandis qu'elle est précipitée de ses solutions aqueuses au voisinage de leur point iso-électrique : c'est précisément le terme essentiel du mode de préparation de prolactine. Sa solubilité maxima dans l'eau a lieu à un pH d'une valeur oscillant entre 7,5 et 8,5 (Riddle).

L'hormone lactogène résiste pendant une heure à l'ébullition, pourvu qu'elle soit dans des conditions optima de pH de solubilité maxima (Riddle, Lyons, Evans, Gardner), tandis qu'elle est détruite beaucoup plus tôt en milieu fortement acide ou alcalin : selon Nelson, c'est à cette restriction qu'il faudrait attribuer les résultats contradictoires aux précédents sur la thermo-résistance de l'hormone lactogène, obtenus par Anselmino et Hoffmann. Selon ces auteurs, leur hormone lactogène est détruite à 60 degrés; mais, au vu de leur technique de fabrication, leurs préparations lactogènes terminales sont fortement acides (pH = 3) et, par conséquent, beaucoup moins stables que les préparations lactogènes américaines. De même, en présence de sel, la stabilité de l'hormone est beaucoup moins grande.

Propriétés biologiques.

Nous avons vu déjà la principale de ses propriétés biologiques, c'est-à-dire sa propriété lactogène chez les mammifères mâles ou femelles convenablement préparés : n'y revenons pas, mais parlons plutôt de quelques autres propriétés qui lui ont été reconnues ou attribuées.

C'est ainsi que Young incrimine la prolactine d'une action,

peut-être importante, sur le métabolisme des hydrates de carbone : cet auteur recherchait quel est, dans la préhypophyse, le facteur qui augmente la résistance des lapins à l'insuline, en exerçant un effet hyperglycémique à la suite de l'hypoglycémie initiale; il fut amené à suggérer, comme explication plausible, que ce facteur rend le glycogène du foie plus sensible que normalement à un stimulus glycogénolytique tel que l'hypoglycémie. Il trouva que ce facteur était contenu dans la fraction prolactine des extraits hypophysaires, et le commentaire de Young sur cette coïncidence est très suggestif : « Quand on se rappelle que la période de la lactation est celle où l'hypoglycémie constitue un danger latent constant, l'association d'un facteur stimulant la lactation avec celui produisant une réponse glycémique excessive devient d'un grand intérêt. » (Young [196], cité par Marrian et Butler [118]). On conçoit bien, en effet, que des mécanismes régulateurs spéciaux du métabolisme des hydrates de carbone doivent intervenir au cours de la lactation, qui nécessite une mobilisation considérable des hydrates de carbone de l'organisme (excrétion quotidienne de sucre de lait chez la femme allaitant correctement) et entraîne, de toute évidence, des perturbations importantes dans leur métabolisme. Rien ne s'oppose à priori — bien au contraire — à ce que l'hypophyse, dont on connaît assez bien aujourd'hui, depuis Houssay, l'action antidiabétogène, intervienne dans cette régulation glucidique au cours de la lactation, et que cette régulation soit, au moins en partie, sous le contrôle de l'hormone lactogène.

Des expériences nombreuses ont mis en évidence d'autres propriétés, plus inattendues à vrai dire, de l'hormone lactogène : on a étendu, en effet, le champ d'action de cette hormone à des espèces animales autres que les mammifères.

C'est ainsi que Bates, Riddle et Lohr [15] ont réussi à produire le besoin de couver chez des poules pondeuses en injectant de la prolactine.

Corrélativement, Burrows et Bierly [28] mirent en évi-

dence de la prolactine dans l'hypophyse des poules, et montrèrent que les hypophyses des races de couveuses contiennent plus de prolactine que les pondeuses.

Une autre propriété, qui s'est avérée plus riche en applications expérimentales, a été aussi découverte par l'Ecole de Riddle : c'est la propriété que possède la prolactine de déterminer une suractivité de la glande du jabot du pigeon : suractivité facilement décelable par l'augmentation de poids de la glande, par l'hypertrophie des canaux glandulaires, et par l'hypertrophie concomitante de la muqueuse du jabot de l'animal. La découverte de cette propriété est assez curieuse : Riddle [140 et s.] et ses collaborateurs (Brancher, puis Bates et Dykshorn) étudiaient, en 1931, la physiologie du pigeon, et, à ce propos, s'efforçaient de déterminer la réaction des organes du pigeon à divers extraits glandulaires; ils remarquèrent, en particulier, que, à l'injection d'extraits de lobe antérieur d'hypophyse, le pigeon répondait, entre autres, par une activation de sa glande du jabot. On sait, en effet, que le jabot du pigeon possède de petits canaux glandulaires, sis dans la paroi glandulaire, au nombre de quatre ou cinq, venant confluer vers la terminaison inférieure de la glande. Après l'éclosion des œufs, les pigeons nourrissent leurs petits avec les aliments contenus dans le jabot, et régurgités dans un enrobage de sécrétion du jabot, dont les glandes entrent alors en activité (lait de jabot). Riddle, ayant déterminé l'action sécrétoire sur la glande du jabot de ses extraits hypophysaires bruts, s'efforça de purifier ces extraits afin de déterminer, chez eux, l'élément actif responsable de la réponse du jabot. C'est de la sorte qu'il parvint peu à peu à préparer et à purifier une hormone dont l'expérimentation corrélative sur le pigeon et sur des mammifères lui montra, en même temps que son action sécrétoire sur le jabot, une action lactogène sur les mammifères dûment préparés. La prolactine était trouvée, mais il est assez remarquable de constater que son action lactogène apparaissait en quelque sorte accessoire et contingente à côté de son action sur le

pigeon (cf. Riddle et ses collaborateurs [140]). Quoi qu'il en soit, cette action de l'hormone lactogène sur le jabot du pigeon a quelques caractères intéressants : elle s'exerce directement, sans nécessité de préparation spéciale de l'animal; elle est très suffisamment constante; elle est pondéralement évaluable (pesée de la glande de jabot). Nous allons voir tout à l'heure le parti qu'on peut en tirer.

Une autre propriété de l'hormone lactogène, et qui semble devoir être généralisée à toute la série animale, c'est ce que les Américains appellent son action « maternisante » (Riddle, Bates et Lahr [152], c'est-à-dire la propriété qu'elle possède d'éveiller l'instinct maternel chez l'animal à qui on l'injecte : cette propriété a été démontrée par Riddle sur le rat vierge; elle semble comparable à l'apparition du besoin de couver chez les oiseaux. Cependant, remarquons en passant que Leblond et Nelson [104] ne constatent pas, après hypophysectomie de souris nourrissant leurs petits, de disparition de l'instinct maternel : l'hypophyse ne paraît donc pas indispensable au maintien de l'instinct maternel. Plus difficiles à interpréter sont les expériences de Mc Queen et Williams [175], qui constatent que la thyroïdectomie chez des rats mâles provoque chez eux l'apparition de l'instinct maternel, cependant que décroît la teneur de l'hypophyse en prolactine, décroissance que les auteurs interprètent comme un accroissement de sécrétion.

Une propriété accessoire de l'hormone lactogène a été signalée par Riddle et ses collaborateurs : c'est que l'injection de prolactine détermine chez le pigeon, en même temps qu'une sécrétion et une hypertrophie du jabot, une diminution de poids des gonades. Les mêmes auteurs n'ont pas retrouvé cette même propriété chez les mammifères.

Il nous faut, enfin, terminer le cycle des propriétés biologiques de l'hormone lactogène en révélant qu'elle détermine, comme les autres hormones préhypophysaires, l'apparition de propriétés antihormonales dans l'organisme de l'animal à qui elle est injectée (Riddle, Bates et Dykshorn : son action

s'épuise vite, en effet; sur le pigeon, par exemple, au bout de une à trois semaines, le résultat est atteint, le jabot ne répond plus à des doses, même beaucoup plus fortes, d'hormone lactogène et sa sécrétion se tarit. Il en est de même chez les mammifères. Le déterminisme de ces propriétés antihormonales de l'organisme injecté n'est pas encore bien établi; il paraît être en rapport avec le contenu protéique des préparations lactogènes. On ne sait pas s'il s'agit d'une action antihormonale spécifiquement antilactogène ou, plus généralement, antihypophysaire.

Méthodes d'identification et de dosage de l'hormone lactogène.

Pour mettre en évidence qualitativement la présence d'hormone lactogène dans un extrait hypophysaire donné, on peut utiliser une quelconque des propriétés biologiques de l'hormone que nous avons définies tout à l'heure. En particulier, on peut se servir de la réaction de Stricker et Grueter sur la lapine préparée par un coït stérile, ou du cobaye femelle préparé par une injection préalable de folliculine. On obtient de la sorte, en effet, sous l'influence de doses suffisantes d'hormone lactogène, l'apparition d'une sécrétion lactée plus ou moins abondante. Mais de tels tests seraient malaisément quantitatifs : il serait bien difficile, en effet, de doser correctement la quantité de lait sécrétée par la lapine ou le cobaye.

Gardner et Turner [72], pourtant, ont défini une « unité-lapine » d'hormone lactogène. Au contraire, le pigeon constitue, pour la détermination qualitative et quantitative de l'hormone lactogène, un remarquable terrain d'expérience (Riddle) [140 et s.] : il s'agit d'un animal d'expérience qu'il est facile de se procurer; pourvu que l'on s'adresse à une même espèce de pigeons, on peut avoir sans difficulté des animaux de poids très voisin; d'autre part, la réaction qu'exerce l'hormone lactogène sur le jabot peut s'apprécier quantitativement, puisqu'il s'agit d'une réaction pondérable,

d'une hypertrophie et d'une augmentation de poids du jabot. Aussi bien, est-ce le pigeon qui est, en pratique, le plus souvent utilisé pour ces déterminations quantitatives, à tel point même que l'on a pu définir une « unité-pigeon » de prolactine.

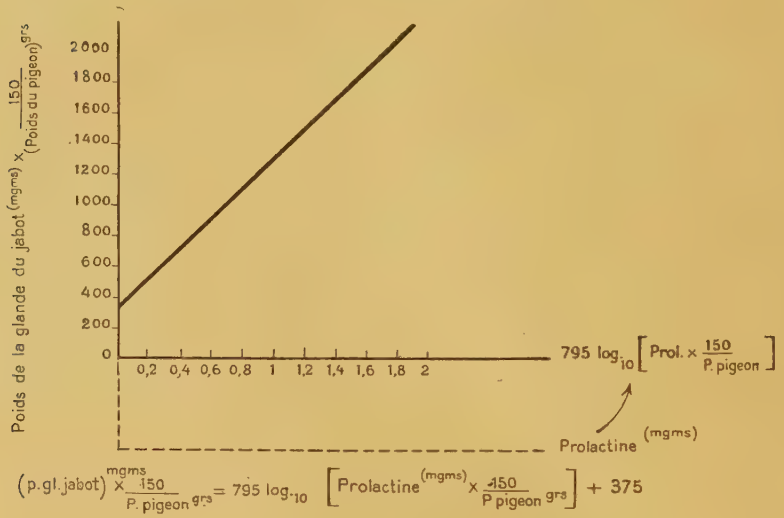
Riddle et ses collaborateurs, se fondant sur la technique expérimentale que nous allons maintenant décrire, ont défini l'unité-pigeon comme « la quantité de prolactine qui équivaut à 1 milligramme de leur préparation n° 51, cette dose étant la dose-seuil qui puisse faire apparaître une augmentation décelable de la glande du jabot de pigeons ou de ramiers impubères, de 150 grammes » [148].

Expliquons donc en quoi consiste la technique de Riddle; nous verrons ensuite comment cette technique a été modifiée et améliorée par d'autres.

1° Technique de Riddle [148]. — On injecte quatre jours de suite 1 cm^3 de l'extrait à doser dans les muscles pectoraux du pigeon. On sacrifie l'animal le cinquième jour, et on pèse les glandes du jabot, poids que l'on corrige en tenant compte du poids total de l'animal. On peut alors lire le chiffre correspondant sur une courbe obtenue de la façon suivante : on injecte à plusieurs pigeons des quantités diverses et connues de prolactine, et on porte d'une part en abscisses le poids des glandes ainsi obtenu; d'autre part, en ordonnées le logarithme des quantités d'hormone injectées; on a ainsi une courbe rectiligne, de pente caractéristique et constante, qui permet un dosage rapide et de grande précision, à condition d'utiliser toujours la même race de pigeons, dont les variations de sensibilité vis-à-vis de l'hormone sont faibles (cf. figure ci-contre).

Il est aisé de comprendre que l'équation figurant ci-contre ne comporte plus qu'une inconnue (la quantité de prolactine dosée en milligrammes), lorsque l'on connaît le poids du pigeon; et le poids de la glande du jabot après injection de la dose à déterminer de prolactine, et que, par conséquent

cette équation peut être résolue. La courbe figurée ci-dessous ne fait qu'objectiver cette équation.



Mais il y a quelquefois un petit inconvénient pratique à l'usage de cette technique de Riddle : c'est la nécessité de se servir toujours de la même race de pigeon. Aussi Mac Shan et Turner ont-ils préconisé et fait adopter généralement la technique suivante.

2° Technique de Mac Shan et Turner [116]. — Au lieu d'utiliser la méthode pondérale pour estimer la croissance de la glande du jabot chez le pigeon commun, les auteurs trouvent beaucoup plus satisfaisante la recherche du minimum de prolifération de cette glande. Ce degré de croissance de la glande est caractérisé par la présence de travées transversales ou de lobules, de développement cellulaire et d'opacité considérable quand le jabot est étalé.

La méthode est la suivante : on utilise des pigeons communs de 300 grammes + 11 p. 100 (de 260 à 340 g.), ni trop jeunes, ni trop vieux, par conséquent. Le sexe n'a pas d'importance. Les auteurs estiment que 20 pigeons sont nécessaires pour arriver, par tâtonnement, à déterminer la dose minima active.

L'extrait est injecté pendant quatre jours dans le muscle pectoral, juste au-dessous du tissu sous-cutané. Le cinquième jour, on examine les glandes du jabot après avoir sacrifié l'animal.

3° Technique de Lyons [110]. — Lyons a suggéré récemment une nouvelle technique plus sensible d'identification et de dosage de l'hormone lactogène. Alors que les deux techniques précédentes utilisaient une réponse générale du jabot à l'injection intramusculaire à distance d'un extrait lactogène, cette technique, au contraire, utilise une réponse « locale » du jabot à l'hormone considérée. Si l'on fait une injection intradermique d'hormone lactogène dans le cou du pigeon, au-devant d'un des sacs latéraux du jabot, on constate ensuite que, au voisinage du point d'inoculation, la muqueuse du jabot a proliféré remarquablement, faisant un contraste facile avec le reste de la glande. Ce résultat ne s'observe qu'en présence d'hormone lactogène.

Pratiquement, on opère de la façon suivante :

Injecter dans le derme du cou, au-devant d'un des sacs latéraux du jabot, à la racine d'une plume, la solution dans laquelle on veut mettre en évidence la présence ou l'absence d'hormone lactogène. Quarante-huit heures après, sacrifier l'animal. Les effets minima sont habituellement circonscrits à des aires limitées (3 ou 4 cm. de diamètre), et on peut mieux les voir macroscopiquement après clivage du muscle, effectué doucement par l'ongle. Histologiquement, on constate l'épaississement considérable de la muqueuse du jabot dans cette zone.

Cette réaction est très sensible, aux dires de Lyons : alors que 1 milligramme de prolactine est nécessaire pour faire apparaître un accroissement mesurable du jabot, une dose de 0,1 microgramme de mammotropine suffirait à provoquer une réaction positive de son test local.

Tous les auteurs ont été unanimes à faire intervenir, dans les réponses des jabots à leurs différents extraits, quelques

facteurs — apparemment accessoires — en réalité d'une importance essentielle :

— question d'âge : il faut des pigeons « ni trop jeunes ni trop vieux »;

— question de race surtout.

Au début, Riddle se servait indifféremment de ramiers ou de gros pigeons. Actuellement, il établit une différence entre diverses races de pigeons, trouvant les « White Kings » quatre fois plus sensibles que les « Tipplers ».

Lyons recommande l'usage de « Silver Kings ».

Evans, enfin, paraissant être sur ce point en contradiction avec Riddle, oppose la sensibilité maxima et constante des « White Canneaux » à l'irrégularité et le peu de sensibilité des « White Kings ».

Il est certain dans tous les cas que ce facteur de race doit jouer un rôle important.

On trouvera des détails circonstanciés sur l'anatomie du pigeon dans Chaine [34] et dans Vogt et Young [190].

Telles sont les données essentielles aujourd'hui acquises sur le rôle expérimental de l'hormone lactogène préhypophysaire. Nous avons insisté très longuement sur ce chapitre, en donnant, sur les techniques signalées, des détails abondants et circonstanciés. Il nous paraissait intéressant de le faire en raison de l'absence, dans notre pays, d'écrits détaillés relatant ces techniques et permettant au chercheur de se livrer à quelque expérience de cet ordre sans faire appel à des livres ou à des revues étrangers.

Quelle conclusion pouvons-nous tirer à la fin de ce chapitre ?

La préhypophyse contient bien une hormone lactogène, que l'on peut obtenir, assez bien purifiée, par divers procédés d'extraction; cette hormone, associée aux hormones génitales femelles, a permis de réaliser intégralement la synthèse expérimentale de l'activité mammaire.

Nous avons déjà, plus haut, rapporté cette expérience : si l'on fait subir à un mâle un traitement synergique de folli-

culine et de progestine et qu'on injecte ensuite à cet animal des extraits préhypophysaires (prolactine, mammotropine, etc.), on observe alors l'apparition de sécrétine lactée.

Mais cette réalisation synthétique de l'activité mammaire, qui avait paru inconcevable il y a dix ans, aussi remarquable soit-elle, ne suffit pas à démontrer que, normalement et dans les conditions physiologiques, la préhypophyse joue effectivement dans l'apparition de la sécrétion lactée le rôle déterminant que ces expériences permettent de concevoir.

La démonstration rigoureuse de l'existence d'une sécrétion interne requiert d'autres conditions. Nous allons les rappeler, telles que les a formulées Pachon (cf. Fabre [58]).

On a souvent admis l'existence d'une sécrétion interne en démontrant l'action biologique de l'extrait d'une glande ou d'un tissu. *Une pareille preuve est très insuffisante.* En effet, par exemple, cet extrait peut contenir des substances ayant une action sur le cœur ou sur la nutrition; mais cette action peut résulter de sa constitution propre, et n'impose pas nécessairement que, normalement, elle sécrète dans le sang la substance que sa cellule renferme.

1° Pour démontrer l'existence d'une sécrétion interne, il faut donc démontrer que le tissu glandulaire, ou supposé tel, sécrète dans le sang veineux une substance définie. C'est ce que Cl. Bernard a réalisé pour la première fois en définissant la fonction glycogénique du foie.

2° Un deuxième ordre de preuves, presque aussi satisfaisant, est donné par la greffe d'organes, à condition, bien entendu, qu'il s'agisse d'une greffe d'organes « homogènes », à la suite des accidents déterminés par l'extirpation de cet organe. La simple utilisation d'extraits d'organe peut parfois remplacer, dans le déterminisme de la réapparition d'une fonction supprimée par une extirpation d'organe, la réalisation d'une greffe d'organe.

3° Enfin, Gley a tout récemment insisté sur la nécessité qu'il y aurait, pour administrer la preuve irréfutable de

l'existence d'une sécrétion interne, à mettre en évidence dans le sang artériel lui-même l'hormone sécrétée.

Telles sont les diverses preuves qu'il faut s'efforcer de réaliser avant d'affirmer sans restriction aucune le caractère hormonal d'un extrait organique.

Sans doute aujourd'hui, comme le remarque Collin, la notion d'hormone a-t-elle évolué, et se contente-t-on bien souvent de preuves bien insuffisantes pour affirmer l'existence d'une action hormonale.

Il importe malgré tout de s'efforcer de démontrer au maximum, en pareille conjoncture, l'existence réelle de telles actions physiologiques. C'est donc à la démonstration de l'existence de l'hormone lactogène préhypophysaire que nous allons maintenant nous attacher.

Nous solliciterons, pour cette démonstration, trois ordres d'arguments :

1° Arguments tirés de l'analyse chimique et de l'examen histologique de l'hypophyse;

2° Arguments tirés des résultats de l'hypophysectomie;

3° Arguments tirés de la recherche dans les humeurs de l'hormone lactogène.

1° *Analyse chimique et examen histologique de l'hypophyse.* — L'analyse chimique de l'hypophyse, c'est-à-dire la recherche du taux de l'hypophyse en prolactine chez l'animal à divers stades de son activité physiologique n'a pas donné jusqu'à présent des résultats bien probants.

Bates, Riddle et Lahr [15] ont trouvé, par exemple :

26 à 34 unités-pigeons dans les glandes de veaux, de taureaux, de bœufs et de vaches non gestantes;

38 unités dans l'hypophyse de vache récemment gravide;

44 unités dans l'hypophyse de vache en gestation avancée;

78 unités dans l'hypophyse des fœtus.

Reece et Turner [35] ont étudié le contenu en prolactine d'hypophyses de rats dans diverses conditions : en particulier, sous l'influence de l'administration d'hormones œstrogènes : la folliculine fait augmenter le poids de l'hypophyse, mais non le contenu de cette hypophyse en prolactine, qui n'est pas modifié. La croissance de l'animal, d'autre part, fait augmenter la teneur de l'hypophyse en prolactine.

La femelle impubère possède dans son hypophyse plus de réserve en prolactine que le mâle de même âge.

Au cours de la gestation, le taux de la prolactine hypophysaire descend pendant la première moitié de la grossesse, mais remonte à peu près à la normale vers le terme. Après la parturition, la concentration en prolactine s'élève brusquement à un taux égal au double du taux précédant cette parturition, puis décroît progressivement.

Mais, comme le remarquent Reece et Turner, l'augmentation du taux de la prolactine hypophysaire signifie-t-elle une suractivité fonctionnelle ou, au contraire, un hypofonctionnement glandulaire ? A priori, les deux réponses sont plausibles, ou peut-être même partiellement vraies. Il est légitime de croire qu'il faut, dans l'activité lactogène de la préhypophyse, distinguer deux phases : la phase sécrétoire et la phase excrétoire, et que ces deux phases doivent, lorsque leurs activités coïncident, agir en sens contraire sur le contenu de l'hypophyse : l'augmentation d'activité sécrétoire tendant à augmenter la concentration prolactinique de l'hypophyse, et l'activité excrétoire tendant à vider l'hypophyse de son contenu. Seule, la connaissance exacte de la composition chimique des humeurs à l'entrée et à la sortie de la glande pourrait aider à résoudre ce problème.

Peut-on tirer quelque profit de l'étude histologique de l'hypophyse, comparativement en dehors et en cours de la lactation ?

On sait que le lobe antérieur de l'hypophyse est d'une structure histologique pas très complexe, peut-être, du seul point de vue morphologique, mais que cette complexité appa-

rait très considérable lorsqu'il s'agit d'apprécier la signification fonctionnelle, de connaître la « clef » histophysiologique de cette structure.

Très schématiquement — selon Beylot et Baudrimont [18] — la glande pituitaire se compose de cellules polyédriques anastomosées en réseau et séparées par des espaces clairs, où courent de larges capillaires de type sinusoïde (expression de la nature glandulaire et endocrine de l'organe) au milieu de fines cloisons conjonctives. Ces cordons de cellules polyédriques comprennent deux (ou trois) sortes de cellules :

a) Petites cellules, à protoplasma non granuleux, clair, mal délimité, à peine teinté par les colorants : cellules chromophobes;

b) Grosses cellules, à protoplasme granuleux, bourré de granulations, dont les unes sont acidophiles, se colorent en rose vif par l'éosine (cellules chromophiles éosinophiles), et dont les autres sont pourvues d'affinités pour les colorants basiques (cellules chromophiles basophiles).

La signification fonctionnelle de ces divers ordres de cellules est mal connue. On admet généralement qu'il s'agit de deux « moments » différents d'une même cellule :

— le stade chromophile correspondant apparemment à un stade de repos glandulaire;

— les stades chromophiles correspondant à des moments d'activité glandulaire : selon Collin [cf. 26] les cellules basophiles représenteraient des cellules glandulaires en pleine maturité.

On sait aussi que les produits de sécrétion préhypophysaires sont éliminés à la fois par voie sanguine et par cheminement de proche en proche jusqu'aux centres nerveux, voisins, du tube cinereum : la glande pituitaire serait de la sorte une glande hémoneurocrine, agissant à distance à la fois par voie humorale et par voie nerveuse.

Les histologistes sont nombreux qui se sont attachés à ce problème de la constitution histologique et du déterminisme physiologique de l'hypophyse On ne peut malgré tout pré-

ciser à l'heure actuelle les relations qui unissent l'activité histologique de l'hypophyse et ses rôles hormonaux.

Au cours de la gestation, des modifications histologiques hypophysaires sont aisément décelables : d'une façon générale, chez la femme comme chez tous les mammifères, la glande subit un « virage éosinophilique »; en particulier chez la femme, les cellules chromophobes se transforment en éléments chromophiles, véritables « cellules de grossesse », selon l'expression d'Erdheim et Stumm. Ces modifications ont été retrouvées identiquement chez l'animal. Brouha et Collin [26] d'une part, Florentin [61] d'autre part — que nous avons cités déjà à plusieurs reprises — font un résumé complet de cette question, et le lecteur trouvera dans ces ouvrages des détails plus circonstanciés. Après la parturition, les cellules de grossesse disparaissent et se transforment en cellules chromophobes (Selye, Collip et Thompson; Weiss, etc.), cette transformation marchant de pair avec la montée laiteuse : si la montée laiteuse n'est pas suivie de l'évacuation du lait, la chromophobie de la glande ne persiste pas; au contraire, si la succion entretient la sécrétion, cette chromophobie persiste.

S'il est difficile d'interpréter définitivement ces résultats histologiques, il est bien certain toutefois qu'on doit les considérer comme montrant la relation étroite qui unit à l'hypophyse la gestation d'une part, la lactation d'autre part. Mais il nous manque encore quelques éléments pour pouvoir affirmer à quoi correspondent spécialement ces diverses phases de l'activité cellulaire préhypophysaire.

2° *Résultats de l'hypophysectomie.* — Un certain nombre d'expériences ont été faites, qui tendent à démontrer — sans être, pour les raisons données au début de ce chapitre, absolument convaincantes — le rôle de la préhypophyse sur la sécrétion lactée.

Allen et Wiles (1932) [4] réalisent l'hypophysectomie chez des *chattes* pleines, au voisinage du terme : la mise bas

se produit normalement, mais aucune sécrétion de lait n'apparaît.

Chez la *rate*, les résultats sont analogues, sinon superposables, en raison de légères différences entre les auteurs :

D'après Pencharz et Long (1933) [133], pas de lait chez les rates hypophysectomisées au cours de la gestation.

D'après Selye, Collip et Thompson [166], les rates et les souris hypophysectomisées vers le milieu de la gestation ont, après la parturition, un peu de lait dans leurs mamelles, mais cette sécrétion est transitoire.

Bergmann [22], par contre, confirme les résultats de Pencharz.

Chez le *cobaye*, Pencharz et Lyons (1934) [132] constatent une sécrétion lactée transitoire chez le cobaye hypophysectomisé au cours de la gestation, tandis que Nelson (1935), malgré des expériences systématiques, ne trouve, dans les mêmes conditions, aucune sécrétion lactée, « pourvu que l'hypophyse ait été complètement enlevée ». Des extraits préhypophysaires de bœufs font réapparaître la sécrétion lactée.

Chez le *furet* et chez le *chat*, Mac Phail arrive sensiblement aux mêmes résultats [114].

Chez le *chien*, Houssay (1935) [90] a constaté que l'hypophysectomie interrompt la gestation, même avancée, et que cette mise bas prématurée ne s'accompagne de la lactation habituellement consécutive à la parturition. Chez le chien aussi, les extraits préhypophysaires de bœufs font réapparaître la lactation.

Telles sont les expériences — les principales et les plus typiques — relatives à l'influence de l'hypophysectomie sur la sécrétion lactée. Elles apportent un appui solide à la conception moderne du rôle de l'hypophyse sur la sécrétion lactée et complètent les preuves fournies par l'action lactogène des extraits hypophysaires. Le principal écueil de ces expériences d'hypophysectomie repose sur la difficulté qu'on éprouve à distinguer à coup sûr les différentes actions

hormonales et métaboliques incluses dans la physiologie de l'hypophyse.

Voyons maintenant un dernier ordre d'arguments de même sens.

3° *Le passage d'hormones lactogènes dans les humeurs.* — Tout récemment, on a pu mettre en évidence la présence d'hormones lactogènes dans les humeurs de la femme en lactation.

Riddle, Bates et Dykshorn avaient essayé de le faire dans le sang total de nourrices; mais sans succès, disent-ils [148].

Chausselat [36] (thèse Paris, 1936) a rapporté des observations de femmes, mauvaises nourrices, chez lesquelles l'administration *per os* de sérum de vaches ou de juments en lactation a déterminé une nette montée laiteuse, alors que du sérum d'animaux non lactants ne donnait pas un résultat comparable. Ces observations, sans avoir, bien entendu, la valeur d'une expérience, sont pourtant fort intéressantes, du seul point de vue scientifique qui nous occupe ici; elles ont, en outre, si des séries plus longues et aussi heureuses les confirment, un intérêt thérapeutique évident.

Nelson leur fait pourtant une objection théorique qui n'est pas négligeable : tous ceux qui ont étudié l'hormone lactogène ont constaté qu'on l'isole sous forme ou en compagnie de substances protéiques et que cette hormone est détruite par la digestion tryptique. Comment alors serait-elle active *per os ?*

Lyons (1935) [110] a, le premier, mis en évidence une hormone lactogène dans les urines de femmes en lactation.

Pour cela, il prélève des urines de nourrice et les traite selon un procédé calqué sur la méthode d'extraction de la mammotropine hypophysaire (que nous avons décrit plus haut, p. 55). Ce procédé est le suivant :

1° A 100 cm^3 d'urines, ajouter 200 cm^3 d'acétone et 3 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré; centrifuger et rejeter le précipité insoluble;

2° Ajouter au liquide de l'acétone jusqu'à 90 p. 100; rejeter alors le liquide surnageant;

3° Extraire le précipité avec un mélange de 10 cm³ d'eau ammoniacale très forte, 20 cm³ d'eau et 60 cm³ d'acétone; rejeter l'insoluble;

4° Ajouter un volume d'acétone; rejeter le liquide surnageant; laver le précipité avec de l'acétone à 85 p. 100, de l'acétone absolue et de l'éther (deux fois, 25 cm³ chaque fois);

5° Laisser le précipité à l'étuve; le dissoudre dans 6 cm³ d'eau; mettre le liquide à un pH de 7,6; rejeter tout ce qui est insoluble.

Lyons a essayé la solution ainsi préparée sur le pigeon, en utilisant le test local intradermique dont il a été l'inventeur, et qui donne, avec la mammotropine préhypophysaire, des résultats particulièrement probants : pour des essais qualitatifs, Lyons a recherché simplement l'hypertrophie de la muqueuse du jabot; pour des essais quantitatifs, il a recherché, en utilisant des doses diverses de solution, quelle est la dose active minima, sachant que 0,1 microgramme de prolactine est nécessaire et suffisant pour donner une réaction positive. Dans de telles conditions, l'auteur déclare avoir décelé dans l'urine des vingt-quatre heures d'une nourrice autant de mammotropine qu'il en est contenu dans tout un lobe antérieur de bœuf.

Il dit aussi, d'ailleurs, avoir pu mettre en évidence un peu de mammotropine dans les urines du mâle.

Nous-même [106], ignorant à ce moment les travaux de Lyons, avons recherché dans les urines de nourrice la présence d'une telle hormone lactogène, et avons pu affirmer la présence d'une telle hormone au juger de l'action de ces urines sur des cobayes préparés. Nous exposons, dans un chapitre prochain, le protocole et les résultats de nos expériences.

Les expériences de cet ordre sont encore bien insuffisantes. Il nous semble cependant qu'elles méritent d'être pour-

suivies et étendues, car elles peuvent apporter quelque lumière à la conception moderne de la sécrétion lactée. Il est, en effet, intéressant d'étudier le cycle de l'hormone lactogène dans les humeurs — c'est-à-dire, aujourd'hui, dans les urines, puisque nos procédés actuels d'extraction ne permettent pas d'extraire cette hormone de sang — et de voir à quel moment cette hormone, témoin ou, sans doute, cause de l'activité sécrétoire de la mamelle, présente des variations importantes de sa teneur humorale; ce sera à coup sûr un des meilleurs repères du mode d'activité lactogène de l'hypophyse. C'est dans ce sens que nous comptons continuer nos expériences.

C. — Autres influences endocrines s'exerçant sur la lactation.

Ce chapitre sera plus bref : peu de résultats certains sont actuellement obtenus sur ce sujet, et, en tout cas, il semble bien que les influences de cet ordre doivent être assez réduites.

La préhypophyse (*en dehors de la prolactine*).

A mesure que s'est perfectionnée la préparation et la purification de l'hormone lactogène préhypophysaire, on s'est aperçu que cette hormone purifiée n'arrivait pas à remplacer la préhypophyse enlevée à des animaux en lactation : alors que l'injection d'extraits bruts de préhypophyse faisait réapparaître la lactation chez des animaux en lactation, l'injection de prolactine ou d'autre hormone lactogène très pure n'arrivait pas — ou pas aussi bien — au même résultat. C'est ainsi que Gomez et Turner [cf. 118] ne réveillent aucune sécrétion lactée par l'injection de prolactine chez le cobaye hypophysectomisé, pas plus que chez le pigeon.

Faut-il conclure de là qu'il existe dans la préhypophyse, en dehors de la prolactine, dont nous connaissons l'action certaine, une autre hormone préhypophysaire lactogène ? La chose n'est pas certaine : n'oublions pas, en effet, les rôles multiples de l'hypophyse et son influence générale sur toutes les glandes endocrines et, en conséquence, sur le métabolisme général.

En particulier, le trouble ainsi observé s'explique peut-être suffisamment par l'absence de cortico-stimuline et l'insuffisance surrénale consécutive : insuffisance surrénale, dont

nous allons tout à l'heure analyser l'influence sur la sécrétion lactée.

Nous devrions signaler ici que l'hypophyse agit peut-être aussi sur la lactation par un mécanisme autre qu'une action directe sur la glande mammaire.

D'après Selye Collip et Thomson [164 et s.], Lyons et Poucharz [111], c'est par l'intermédiaire de l'hypophyse que s'exercerait l'action morphogénétique des ovaires sur la glande mammaire, et l'action de la folliculine et de la progestine ne serait pas aussi caractéristique que normalement chez des animaux hypophysectomisés.

Par contre, Nelson [126], Houssay [90], Freud et de Jongh [48], Asdell et Seidenstein [13], etc., trouvent qu'une telle intervention hypophysaire n'existe pas. Leurs résultats paraissent plus convaincants.

La posthypophyse.

Il ne semble pas, à l'heure actuelle, que la posthypophyse exerce une quelconque influence sur la sécrétion lactée : c'est, du moins, ce qui résulte des expériences de Houssay (1935) [90], sur le chien, chez lequel la gestation, la parturition et la lactation furent normales après hypophysectomie postérieure; c'était aussi le résultat des expériences de Smith (1932) [173] sur le rat. Il se peut pourtant, et Turner et Slanghter [188] insistent sur ce fait, que la posthypophyse ait une action lacto-excrétoire, à défaut d'action lacto-sécrétoire : la posthypophyse aiderait à l'excrétion du lait préformé, comme elle contribue à l'expulsion du contenu utérin, par son action dynamique positive sur la contraction des muscles lisses. Cette action de décharge et d'excrétion du lait préformé expliquerait peut-être les résultats de quelques chercheurs (Simpson et Hill [cf. 126], Fauvet [58]), à moins que l'action lactogène attribuée à la posthypophyse par ces auteurs ne soit due à la présence dans leurs préparations d'hormone lactogène venue du lobe antérieur.

La surrénale.

Il est bien certain que toute altération des glandes surrénales peut affecter dans une mesure variable l'activité des glandes mammaires, en raison de l'importance fondamentale de ces glandes dans les échanges organiques, dans le métabolisme du glucose et surtout du chlorure de sodium et de l'eau.

Mais la question se pose aussi, au vu des expériences que nous allons maintenant relater, de savoir si les surrénales n'exercent pas sur les glandes mammaires et sur la lactation une action plus directe par l'intermédiaire d'une hormone corticale : par la cortine elle-même, peut-être, ou bien par une hormone spéciale, dont l'existence n'est rien moins que certaine encore, la cortico-lactine. Il est facile de comprendre que la réponse à cette question sera rendue malaisée par la complexité qu'apporte l'action métabolique générale, et indirectement mammotropique, de ces capsules surrénales.

Quelques expériences de surrénalectomie ont été tentées :

D'après Carr [31], la surrénalectomie interrompt la lactation chez le *rat*. Gaunt [73] rapporte des expériences à peu près superposables.

Chez le *chien*, Houssay [91] arrive au même résultat.

Swingle et Pfiffner (1932) [cf, 118], ayant enlevé les surrénales à deux chiennes, leur injectent quotidiennement de l'extrait cortico-surrénal : dans ces conditions, les deux chiennes purent concevoir, délivrer et allaiter normalement.

Bratton et Kline [25] arrivent au même résultat chez des rats; par contre, ils ne peuvent parvenir à faire réapparaître la lactation chez des *chattes* surrénalectomisées. Brownell, Lackwood et Hartmann [21], utilisant l'extrait purifié cortico-surrénal, isolé en 1931 par Hartmann (la cortine), ne purent maintenir la lactation chez des rats surrénalectomisés; par contre, si à leur extrait pur ils ajoutaient certains résidus lipoïdiques qu'ils avaient écartés au cours de l'extraction, la lactation réapparaissait : les auteurs en concluent à l'existence, dans le cortex surrénal, à côté de

la cortine, isolée par eux, d'une autre hormone, spécifiquement lactogène, la cortico-lactine.

Nelson et Gaunt [126], Gaunt et Tobin [74] ont pratiqué eux aussi un certain nombre d'expériences assez suggestives. Tout d'abord, Gaunt (cité par Nelson : communication personnelle) a montré que, en grande partie, l'action lactogène de la surrénale était due à son action sur le métabolisme de l'eau et du sel, et que, en effet, après surrénalectomie, la quantité d'hormone corticale nécessaire à la réapparition de la lactation était beaucoup moindre si on l'accompagnait de l'administration de chlorure de sodium en quantité importante. Par ailleurs, il semble bien, au vu de leurs expériences sur le cobaye, qu'une hormone cortico-surrénale soit malgré tout nécessaire au maintien de la sécrétion lactée, cette hormone exerçant, selon les auteurs, son action directement sur la glande mammaire, et non pas par l'intermédiaire d'une excitation dans la préhypophyse de la sécrétion de prolactine, car l'emploi de la prolactine n'arrive pas à suppléer parfaitement la cortico-surrénale.

Il semble donc bien que la surrénale agisse directement sur la sécrétion lactée en dehors de son action métabolique générale.

Cette action paraît s'exercer directement sur la glande mammaire, et non pas par l'intermédiaire de l'hypophyse. Elle est due, enfin, soit à la cortine de Hartmann, soit à une hormone spéciale : selon Hartmann, à une cortico-lactine.

Ce sont toutes les conclusions — bien provisoires — que l'on puisse donner aujourd'hui à ce débat.

L'hormone génitale male.

Une découverte récente et vraiment difficilement prévisible à priori a été constituée par la constatation de l'action sur les glandes mammaires de l'hormone sexuelle mâle.

C'est ainsi que Selye, Mc Euen et Collip [120] injectent du benzoate de testostérone à des rats mâles ou femelles,

impubères, pubères ou gonadectomisées, et observent un petit développement des acini et la présence de lait dans les canaux galactophores. Ce n'est pas, estiment Mc Euen, Selye et Collip, une transformation du testostérone en œstrone qui peut être incriminée, car [171], avec le développement des glandes mammaires, n'apparaît chez la femelle ovariectomisée, de cornification vaginale que l'on sait caractéristique de l'œstrone.

Toutefois Murrian et Butler [118] estiment que cette action doit s'exercer par une stimulation gonadotrope de l'activité hypophysaire.

Quoi qu'il en soit, ces expériences méritaient d'être signalées. Si elles n'ont pas, à l'heure actuelle, de valeur dogmatique, elles incitent cependant à la prudence avant de se lancer sur la voie d'interprétations trop hâtives, de faits expérimentaux, car l'impossibilité de tirer actuellement parti de ces résultats enseigne la fragilité des interprétations trop faciles.

L'Utérus, facteur de contrôle de l'activité mammaire.

Autrefois, ce rôle était considéré comme très important, et Ancel et Bouin, véritables fondateurs d'une théorie humorale de la sécrétion lactée, avaient introduit le terme de glande myométriale pour expliquer l'action de l'utérus gravide sur l'activité mammaire. Mais aujourd'hui, que l'on sait attribuer aux annexes de l'œuf le rôle essentiel dans l'action mammotrope de l'utérus gravide sur la glande mammaire, on tend à minimiser le rôle du parenchyme utérin à cet égard. Peut-être cependant ne faut-il pas réduire ce rôle à néant.

Citons d'abord une expérience de Selye, Collip et Thomson [165] : ils césarisent des rats au voisinage du terme et remplissent immédiatement l'utérus avec de la paraffine. Pas de sécrétion lactée dans ces conditions. Sans doute une explication « mécanique », neuro-humorale, de

cette expérience paraît-elle plus vraisemblable (nous y reviendrons plus loin).

Toutefois, on peut en rapprocher une autre expérience de Selye (communication personnelle, citée par Nelson). Il hypophysectomise et césarise des rates pleines vers le milieu de la gestation : chez ces animaux une lactation transitoire apparut vers l'époque où la parturition aurait dû normalement se produire. Comme les ovaires ne sont pas susceptibles de produire cette lactation (tant par la folliculine que par la progestine) et puisque on ne peut incriminer ni les fœtus et leurs annexes, ni la glande pituitaire, Selye propose d'envisager la réalité d'une action glandulaire directe myométriale.

Loeb (1927) [Cf. 126] observe que l'hystérectomie isolée de cobayes non gravides déterminait la persistance du corps jaune et un développement marqué des glandes mammaires.

Il semble donc qu'une hormone d'origine utérine existe peut-être, en dehors même de la grossesse ou, plus vraisemblablement encore, au cours de la grossesse. Les expériences que nous avons citées méritent cependant d'être plus démonstratives et plus nombreuses.

II

ROLE DU SYSTEME NERVEUX SUR L'ACTIVITE MAMMAIRE

Il n'y a pas très longtemps encore, ce chapitre constituait la somme des connaissances acquises sur la régulation de l'activité mammaire. Aujourd'hui, cette étude a perdu beaucoup de son importance primitive. Il ne faudrait pourtant pas la considérer comme absolument négligeable, sous le prétexte qu'une énervation complète de la mamelle peut ne pas troubler la sécrétion lactée [exp. de Goltz; cf. 76 et 88].

Chez la femme, la glande possède trois ordres de terminaisons nerveuses : des terminaisons centripètes, centrifuges et vaso-motrices.

Si l'on excepte l'excitation des terminaisons vaso-motrices, qui n'influe pas généralement beaucoup sur l'activité sécrétoire glandulaire, que donne l'excitation des terminaisons centripètes ou centrifuges ?

Il est acquis — et nous ne nous y attarderons pas — que les terminaisons centripètes exercent un contrôle sur la glande, cette action s'exerçant, par l'intermédiaire de la succion. C'est le rôle de la succion d'être l'excitant physiologique de la sécrétion lactée (Mironof, 1895).

Ce n'est pas par un arc réflexe simple qu'est transmise l'incitation lactogène amorcée par la voie sensitive, car l'excitation des terminaisons centrifuges (le bout périphérique des nerfs moteurs) n'est pas, si l'on excepte quelques expériences pas très suggestives, capable de déterminer de sécrétion lactée. Cette impossibilité de déceler l'existence de nerfs lacto-sécrétoires avait obligé à inventer la notion

de centres nerveux autonomes intramammaires (Mironof, 1895) analogues aux centres nerveux intracardiaques, mais l'existence de ces centres n'avait jamais reçu de consécration histologique.

Pour avoir une idée de la confusion des idées sur cette question, il faut lire les traités classiques de physiologie de cette époque.

D'autres nerfs sensibles ont été incriminés eux aussi comme ayant une action mammotrope. C'est ainsi qu'une expérience récente de Selye, Collip et Thompson montre le rôle des terminaisons sensibles de la paroi utérine et l'existence d'excitations sensibles à point de départ utérin venant ensuite se réfléchir sur la glande mammaire. On sait en effet, depuis Halban (1905) [85], que c'est l'expulsion du fœtus et de ses annexes qui détermine la sécrétion lactée; tant que cette expulsion n'est pas réalisée, la sécrétion lactée ne peut pas se déclencher. Il aurait été possible de comprendre cette absence de sécrétion uniquement comme un résultat de l'inhibition lactogène de la folliculine placentaire. En réalité, un élément nerveux intervient aussi, sans doute. Si, après la parturition, on empêche la régression utérine de rates normales en injectant de la paraffine dans la cavité utérine, on empêche du même coup le déclenchement de la sécrétion lactée. A vrai dire, un stimulus humoral d'origine utérine, s'il n'est pas très vraisemblable, ne peut pas être délibérément exclu de l'interprétation de cette expérience.

Nous voyons donc, en définitive, que, si le système nerveux est contingent dans l'activité physiologique de la mamelle, le système nerveux sensible — à défaut d'une action improbable du système nerveux moteur — possède un certain pouvoir vis-à-vis de la glande mammaire. Nous connaissons par exemple deux de ces actions : la première, certaine, est constituée par le stimulus physiologique de la succion, agent lacto-sécrétoire; la deuxième, probable, est constituée par le stimulus d'une brusque déplétion utérine.

III

SYNTHESE DE L'ACTIVITE MAMMAIRE

Maintenant que nous avons en main tous les éléments essentiels du problème de l'activité mammaire, il nous faut désormais conclure, et, résumant la question, faire la synthèse de l'activité physiologique mammaire et dire comment il est possible de comprendre aujourd'hui le mécanisme de la sécrétion lactée. Une telle conception nous paraît possible aujourd'hui; avouons pourtant, tellement le problème est complexe, que la solution qu'on en donne est révocable et sujette à caution, et que demain, peut-être, des notions nouvelles viendront éclairer des aspects du problème qui n'avaient pas été entrevus jusque-là.

Une telle modestie est nécessaire, en effet, si l'on songe à l'évolution rapide des idées sur ce problème, à mesure que des éléments nouveaux venaient en modifier les données.

A. — Conception nerveuse de la sécrétion lactée.

« Cette découverte, née de la découverte au XVII[e] siècle, par les anatomistes, des nerfs de la mamelle, fournit pendant longtemps la seule explication des différents phénomènes ayant leur siège dans cette glande . » (Florentin.) [61]. L'existence de ces nerfs mammaires, d'une part, l'apparition de la sécrétion lactée après l'expulsion du contenu utérin, d'autre part, incitent à considérer cette sécrétion comme un acte réflexe, résultant, comme on disait alors, d'une « sympathie » entre les organes génitaux et les glandes mammaires.

Jusqu'à la découverte d'un autre système de régulation organique, le système endocrinien, cette théorie régna en maîtresse sur la compréhension de cette fonction organique, comme de toutes les autres fonctions. Pourtant, les expériences étaient loin, comme nous l'avons vu dans le chapitre ayant trait au rôle du système nerveux, d'être toutes concluantes, quand elles ne venaient pas, même, infirmer cette conception. On en était réduit, comme Mironov, en 1895, à invoquer l'existence probable de centres nerveux autonomes intramammaires : existence problématique et hypothétique, car on n'avait jamais pu mettre en évidence histologique l'existence de ces centres. Aussi, la découverte par Cl. Bernard et de Brown-Séquard des glandes à sécrétion interne vint-elle à point pour apporter quelque éclaircissement à cette question obscure. Est-ce à dire pourtant qu'il n'y a rien à retenir de la théorie nerveuse de la sécrétion lactée ? Un tel absolutisme serait injuste, et le système nerveux intervient sûrement, dans une mesure semble-t-il, toutefois, assez restreinte, dans le déterminisme de l'activité mammaire.

B. — Conception humorale.

C'est depuis la découverte par Cl. Bernard et Brown-Séquard de l'existence de glandes endocrines que s'est peu à peu implantée la notion de la possibilité d'un contrôle humoral de la sécrétion lactée. Une expérience de Mironov (1895) [cf. 76], que nous avons rapportée plus haut (p. 82), montrait déjà l'insuffisance d'une théorie purement nerveuse de la régulation de la fonction mammaire. Mais il faut en arriver à Ancel et Bouin, dans les premières années de ce siècle, pour voir reposer sur des fondements solides la théorie humorale de la sécrétion lactée (à l'exception de quelques expériences globales d'ovariectomie). Ces deux auteurs ont montré le rôle, qu'ils estimaient primordial, du corps jaune dans l'activité mammaire. Ils concluaient en expliquant le développement mammaire et la sécrétion lactée au

cours de l'état puerpéral par un double mécanisme hormonal :

1° phase citogène, commandée par l'activité du corps jaune, et aboutissant au développement maximum des glandes mammaires. Ils en retrouvaient un argument dans le fait de la persistance du corps jaune au cours de la grossesse.

2° phase sécrétoire, commandée par un facteur hormonal ignoré.

Cette théorie est restée en vigueur jusque vers 1924, c'est-à-dire jusqu'au moment où a été démontrée la réalité d'une autre action hormonale dans l'ovaire : celle du follicule, et la présence de la folliculine. On s'est vite aperçu alors que c'était la folliculine qui, beaucoup plus que l'hormone du corps jaune, devait être tenue pour responsable du développement mammaire. Une théorie hormonale nouvelle a été édifiée :

1° La phase de développement, au cours de la grossesse comme au cours de la période œstrale, de certains animaux est sous la dépendance essentielle de l'activité folliculinique, que cette folliculine soit d'origine ovarienne (au cours de l'œstrus) ou, peut-être, d'origine placentaire (au cours de la grossesse).

Dans cette action morphogénétique, la folliculine est secondée par l'hormone lutéale, qui paraît compléter son action, la folliculine agissant essentiellement sur les canaux galactophores, alors que la lutéine réserve son action aux extrémités alvéolaires.

2° Comme aucune hormone n'était alors connue pour avoir des propriétés lactogènes, c'est à un processus catabolique qu'on attribuait le déclenchement de la sécrétion lactée : à la parturition, la cessation brusque du passage dans les humeurs des quantités énormes d'hormones nombreuses déversées au cours de la grossesse (folliculine, lutéine, probans, etc.), déclenchait — par un processus un peu mystérieux — la mise en train d'une sécrétion lactée chez la

parturiente préparée à ce rôle par la folliculine et la progestine, si abondantes, de la grossesse.

Cette sécrétion était maintenue par la persistance de stimulus de succion et demeurait normalement jusqu'au sevrage, où l'arrêt de la succion entraînait à son tour l'arrêt de la sécrétion.

C'était la théorie de Starling et Clayton [cf. 178 et 88], avant même la découverte de la folliculine, que la sécrétion lactée était due, sans doute, à la suppression d'un stimulus humoral, d'une hormone inhibitrice s'opposant à la sécrétion pendant la grossesse et provenant du fœtus, de ses annexes ou de la glande myométriale. La connaissance des propriétés physiologiques de la folliculine permettait seulement, dans cette hypothèse, de préciser la nature et l'origine de cette hormone inhibitrice.

La découverte de Stricker et Grueter a modifié cette notion du déclenchement de la sécrétion lactée par un processus catalitique, et a montré, au contraire, l'existence d'un facteur dynamique positif à l'origine de la sécrétion lactée. Les expériences — nombreuses — sont venues confirmer l'expérience princeps de Stricker, et, aujourd'hui, une nouvelle théorie de la sécrétion lactée est généralement admise, presque classique pourrait-on dire. C'est désormais cette conception moderne, neuro-humorale, mais essentiellement hormonale, que nous allons exposer.

Sur le rôle préparatoire de la folliculine et de la progestine, les idées nouvelles relatives au rôle de la préhypophyse n'ont rien modifié. On admet toujours comme primordial le rôle de la folliculine dans le déterminisme de l'hypertrophie mammaire, à cette action folliculinique venant se coupler l'action lutéale du corps jaune, selon des lois d'équilibre hormonal, sur lesquelles ont insisté Brouha et Collin dans leur rapport sur *L'équilibre hormonal et la gravidité*. En même temps qu'un rôle préparatoire, la folliculine a un rôle inhibitoire sur la sécrétion lactée, au point qu'aucune action hormonale ne peut faire apparaître de sécrétion lac-

tée lorsque les humeurs sont saturées d'hormone folliculaire.

Au moment de l'accouchement, lorsque le fœtus et ses annexes sont expulsés de l'organisme maternel, la source d'hormone folliculaire que constituait l'éponge placentaire est brusquement tarie, et l'hormone lactogène préhypophysaire a le champ libre pour exercer sur la glande mammaire, préparée à son action, son rôle lacto-sécrétoire.

Mais quel est le facteur qui fait passer dans les humeurs l'hormone préhypophysaire ? Ici, deux influences peuvent être concomitamment invoquées :

Le système nerveux joue, à coup sûr, un rôle (exp. de Selye, Collip et Thompson) [165], et la déplétion utérine est certainement à l'origine d'un arc réflexe qui, parti des parois utérines, excite la glande pituitaire et détermine son activité lactogène, puisque l'absence de déplétion utérine, après l'expulsion de l'œuf, empêche l'apparition de la sécrétion lactée. Mais un autre mécanisme, celui-là humoral, doit être invoqué sans doute : la présence de folliculine dans les humeurs, sans l'absence de laquelle l'activité hormonale lactogène préhypophysaire est impossible, agit-elle en inhibant une hormone lactogène préformée ou en empêchant l'excrétion de cette hormone par la préhypophyse ? Dans ce dernier cas, il faudrait bien admettre que l'expulsion du placenta agit sur l'hypophyse par voie hormonale; tandis que, dans le premier cas, si l'hormone lactogène existe déjà en quantités biologiquement actives dans les humeurs de la femme enceinte, et si le déficit folliculinique n'augmente pas la sécrétion préhypophysaire, seul, un mécanisme nerveux d'activation préhypophysaire devrait être envisagé. Cette question, il est probable que des résultats expérimentaux ne tarderont pas à lui apporter une réponse satisfaisante; les dosages comparés d'hormone lactogène dans les humeurs en dehors de l'état puerpéral, avant et après la parturition, donneront les éléments de cette solution.

Une fois déclenchée sa sécrétion ou son activité, c'est par un mécanisme nerveux qu'est assurée la continuité de la

sécrétion d'hormones lactogène. C'est en effet la succion qui fait se continuer la sécrétion lactée, et la sécrétion dure ainsi normalement jusqu'au sevrage, plus ou moins inhibée cependant par le réveil de l'activité des hormones sexuelles.

Le problème de la sécrétion lactée paraît donc être schématiquement résolu dans son ensemble.

Artificiellement, il l'est déjà, puisque nous avons montré au cours de cette étude la possibilité de réaliser entièrement chez le mâle (cobaye, chien) la synthèse de l'activité mammaire.

Physiologiquement, il semble bien l'être aussi.

Un point cependant — important d'un point de vue dogmatique — n'a pu être encore précisé, mais ne tardera sans doute pas à l'être : c'est de savoir si l'action inhibitrice de la folliculine sur la sécrétion lactée s'exerce par une inhibition indirecte, par l'intermédiaire de la préhypophyse (dont la sécrétion, ou plus exactement l'excrétion, serait ainsi empêchée), ou, directement, par une inhibition mammaire, alors que l'activité sécrétoire ou excrétoire de la préhypophyse serait soit diminuée seulement, soit maintenue, soit même accrue.

Nous n'ajouterons maintenant que quelques mots au sujet des sécrétions lactées paraphysiologiques ou pathologiques.

La sécrétion lactée du nouveau-né. — Il est certain qu'un processus hormonal peut suffire à l'expliquer, tout au moins à comprendre la possibilité de son existence. Nous savons, en effet, la masse énorme d'hormones œstrogènes placentaires, et leur passage possible dans les humeurs du fœtus; nous avons vu d'autre part que l'hypophyse du fœtus contient une quantité considérable de potentiel lactogène. En principe, il paraît même plus difficile d'expliquer comment cette sécrétion lactée n'est pas plus abondante et plus constante.

Les gynécomasties, et les galactorrhées, dans le cas de tumeur préhypophysaire, se conçoivent aussi facilement par un processus hormonal

Nous avons exposé les notions actuellement acquises sur l'activité de la glande mammaire. Si les expériences positives sont destinées à demeurer et à conserver leur importance scientifique, leur interprétation est toujours susceptible d'être modifiée à l'occasion de découvertes nouvelles, et le souvenir des théories précédentes, séduisantes d'abord, puis bien vite caduques, est un moyen efficace de rappeler le chercheur à la modestie. Notre but a été seulement de montrer comment la compréhension d'un fait physiologique d'observation courante et banale en apparence impose la nécessité, pour être, non pas entière, mais aussi proche que possible de la vérité scientifique, d'envisager la complexité des phénomènes biologiques.

CHAPITRE III

EXPERIENCES PERSONNELLES

(Travail du Laboratoire de physiologie, Faculté de médecine [Prof. Fabre] et du Laboratoire des Services hospitaliers, Hôpital Saint-André [Dr Servantie].)

Le point de départ de nos recherches expérimentales a été le suivant.

On sait que, depuis quelques années, on a pu mettre en évidence dans les urines, dans des conditions physiologiques déterminées, la présence de produits de nature probablement hormonale : c'est ainsi qu'on y a découvert une hormone de croissance, apparemment dérivée de l'hormone de croissance préhypophysaire; une hormone thyrotrope, etc., sans parler des hormones urinaires gravidiques, issues sans doute du placenta et si abondantes dans les urines de la femme enceinte.

Nous nous sommes demandé s'il ne serait pas possible, de même, de mettre en évidence dans les urines de la femme en lactation une hormone lactogène, puisque l'on sait que l'hypophyse possède une valeur lactogène importante et sécrète une hormone lactogène au cours de la lactation, selon toute vraisemblance.

Pour arriver à ce résultat, nous avons employé d'abord une technique personnelle, que nous avons modifiée ensuite lorsque nous avons eu communication des travaux de Lyons.

Deux étapes sont à considérer dans cette étude expérimentale :

1° l'obtention d'extraits d'urine à partir desquels on puisse étudier une action lactogène;

2° l'emploi d'animaux d'expérience sur lesquels on puisse expérimenter ces extraits.

I. — *Obtention d'extraits d'urine.*

1° Méthode de Gostimirovic [81].

Nous avons d'abord utilisé la technique décrite par Gostimirovic pour l'analyse urinaire hormonale, cette technique ayant d'ailleurs, dans l'esprit de l'auteur, le but essentiel d'extraire les hormones gonadotropes.

Son principe, c'est l'extraction des hormones par l'alcool :

« Prendre 100 cm³ d'urine; la filtrer et, au besoin, l'aciduler légèrement.

» L'additionner de 250 cm³ d'alcool à 96 degrés, puis, au bout de deux heures, centrifuger.

» Le centrifugat est additionné d'éther, qui est ensuite décanté. Une fois que l'odeur d'éther a disparu, le sédiment est broyé dans 12 cm³ d'eau distillée neutre. Le tout est agité dix minutes dans un entonnoir séparateur, puis centrifugé jusqu'à ce que le liquide centrifugant soit clair.

» Ce liquide est alors utilisé pour le titrage hormonal. »

En réalité, nous avons dû utiliser la suspension formée par le liquide et le sédiment, dissous ou non dans ce liquide, car c'est dans le précipité que se trouvait pratiquement la majeure partie des produits actifs au point de vue de l'objet de nos recherches. Cela se conçoit si l'on se souvient que la prolactine est à peu près insoluble dans l'eau au voisinage de son point isoélectrique (aux alentours de 7), alors que les hormones gonodotropes sont solubles dans l'eau à toutes les concentrations en ions H. Nous nous proposons d'essayer ultérieurement d'isoler la prolactine urinaire des autres hormones en utilisant ces différences de solubilité; mais il est bien certain que, dans les conditions où nous nous sommes placé, nous n'avons pas discriminé ces diverses hormones.

2° Méthode de Lyons.

Nous avons exposé plus haut le principe de cette méthode; nous n'y reviendrons pas (cf. p. 74). Disons seulement qu'elle

permet d'obtenir l'hormone lactogène à un haut degré de purification, et que l'identité de la technique de cette préparation avec la technique de préparation de la mammotropine préhypophysaire a permis à Lyons d'assimiler complètement les préparations urinaires et hypophysaires lactogènes.

Dans tous les cas, nous aurons recueilli l'urine par sondage aseptique, ces urines étant reconnues exemptes de flore microbienne et d'albumine. Nous avons recueilli l'urine de femmes ménopausées, de femmes enceintes, de jeunes filles pubères et, enfin, d'accouchées (autant que possible primipares accouchées de quatre à dix jours).

II. — *Essai des extraits d'urines.*

1° Technique de Sadi.

Nous avons vu plus haut (p. 47) que Sadi était arrivé à déterminer l'apparition de sécrétion lactée chez des cobayes femelles (ou même chez des mâles) à qui il injectait des extraits préhypophysaires après « préparation » de ces cobayes au stade présécrétoire par des injections préalables de folliculine.

Si nos extraits d'urine contenaient des doses suffisantes d'hormone lactogène préhypophysaire, nous pouvions arriver avec ces extraits d'urine aux mêmes résultats que Sadi avec ses extraits préhypophysaires.

Pour arriver à mettre au point ces expériences, il nous a fallu pas mal de tâtonnements, en particulier en ce qui concerne la préparation des cobayes par de la folliculine. Il nous a fallu employer de fortes doses de folliculine (jusqu'à 10.000 U. S.) en injections sous-cutanées abdominales ou intrapéritonéales; et surtout de la folliculine en solution huileuse (type Benzo-Gynœstryl), la folliculine en solution aqueuse ne nous ayant pas paru posséder une action probante sur le développement mammaire.

Nous nous sommes servi de cobayes femelles pubères ou

impubères, pesant de 120 à 300 grammes (les petites races paraissent plus sensibles aux extraits que les grandes), que nous avons préparées pendant une période de dix à quinze jours.

Nous avons essayé de préparer plus longuement deux cobayes mâles; mais nous nous étions servi de folliculine en solution aqueuse (Gynœstryl), qui n'a pas déterminé de modifications mammaires notables, malgré des injections prolongées pendant plus d'un mois.

2° Technique de Ridolle
(modifiée par Mac Shan et Turner [cf. p. 64 et 65].)

Puisque Riddle a constaté l'action de la prolactine sur le jabot de pigeon, et que la technique de Mac Shan et Turner (cf. p. 65) permet d'objectiver pratiquement cette action, nous avons essayé nos extraits d'urine sur le pigeon afin d'y déceler éventuellement l'hormone préhypophysaire. Les extraits d'urine sont injectés quatre jours successifs dans les muscles pectoraux des pigeons de 300 grammes (± 10 %); le cinquième jour, le pigeon est sacrifié et le jabot pesé : l'augmentation de son poids, établie par comparaison avec le poids normal d'un jabot, caractérise alors la présence de prolactine.

3° Technique de Lyons (cf. p. 56).

Elle est dérivée de la technique précédente, mais remplace l'action globale de la prolactine sur les glandes du jabot par l'étude de l'action locale sur la muqueuse de l'un des sacs du jabot des extraits hormonaux lactogènes. Lyons fait une injection intradermique, dans la région d'un des sacs du jabot, des extraits dont il veut étudier l'action, sacrifie le pigeon quarante-huit heures après, et fait un examen histologique de la muqueuse du jabot : au niveau du point d'injection, dans une aire circonscrite de quelques centimètres (2 cm^3) de diamètre, on peut voir un épaississement assez considérable de la muqueuse du jabot.

Cette réaction est non seulement qualitative mais quantitative : on peut, en effet, voir quelle est la dose minima d'extrait qui permette de déceler une hypertrophie visible de cette muqueuse.

4° Technique personnelle

Nous avons enfin tout dernièrement essayé une nouvelle technique, mais il nous manque encore des examens histologiques pour pouvoir évaluer l'intérêt qu'elle présente.

Elle consiste, par analogie avec la méthode de Lyons, à faire une injection locale des extraits à étudier dans la glande mammaire de cobayes femelles préparées avec de la folliculine.

***

Dans ces conditions, à quels résultats sommes-nous parvenu ?

A. — *Avec l'extrait alcoolique des urines* (méthode de Gostimirovic) *expérimenté sur des cobayes femelles* (technique de Sadi).

Nous avons, dans une récente communication à la Société de biologie, publié quelques résultats [106].

Expérience I.

Soit 2 cobayes femelles (de 350 g. environ), séparées du mâle depuis plus de deux mois.

On leur injecte pendant quinze jours : 100 unités internationales sous-cutanées de folliculine Choay (solution huileuse), alternant quelquefois avec de la folliculine en solution aqueuse — le moins souvent possible — type Crinex ou Gynoestryl.

Après cette préparation, on injecte :

1° A l'un des deux cobayes, un extrait de 150 cm³ d'urine de femme en lactation (primipare ayant abondamment de lait, vers le septième jour du post partum).

2° A l'autre animal, on injecte un extrait de 150 cm³ d'urine de femme ménopausée (89 ans, bonne santé).

Six jours après les injections, chez le premier animal, on voit apparaître une sécrétion lactée : par la pression des mamelons, on peut faire sourdre plusieurs gouttelettes de lait, qui persistent pendant trois ou quatre jours, puis disparaissent, alors que, chez le deuxième animal, aucune sécrétion mammaire n'apparaît.

Une réinjection d'un extrait de 50 cm³ d'urine de femme en lactation a permis de faire réapparaître un peu de lait (huit jours après la première injection) chez le premier animal.

Une troisième injection d'un extrait de 50 cm³ d'urine dans du sérum physiologique a fait apparaître à nouveau du lait en quantité un peu plus importante.

Expérience II.

Soit 2 cobayes femelles impubères de 200 grammes environ.

On leur injecte à deux reprises 5.000 unités internationales de folliculine en solution huileuse, à cinq jours d'intervalle (Benzo-Gynoestryl). Il apparaît un peu de sécrétion vaginale; les glandes mammaires se développent.

Cinq jours après la deuxième injection, on leur injecte :

1° A l'un, un extrait aqueux de 50 cm³ d'urine de femme en lactation;

2° A l'autre, un extrait aqueux de 50 cm³ d'urine de femme ménopausée.

Six jours après, la pression des mamelons du premier animal fait sourdre un peu de lait, et cette sécrétion lactée est augmentée par deux réinjections successives d'extraits d'urine de nourrice.

Pas de sécrétion lactée chez le deuxième animal.

Expérience III.

Chez le deuxième animal, une nouvelle injection d'urine de nourrice cette fois, cinq jours après la première injection, a fait apparaître un peu de lait.

Expériences IV et V.

Deux autres fois encore, nous avons pu, sur des cobayes femelles bien « préparées » par 10.000 unités internationales de folliculine « huileuse », faire sourdre un peu de lait par les mamelons avec un extrait d'urine de nourrice.

Cependant que, une fois, nous ne pouvions faire sécréter de lait à un cobaye « préparé », en lui injectant un extrait d'urine de jeune fille (non enceinte, bien réglée).

*
* *

Ces expériences appellent quelques remarques :

1° La nécessité — nous y avons déjà insisté — de l'emploi de préparations huileuses de folliculine;

2° Nous ne sommes pas arrivé — au bout de dix jours seulement — jusqu'à l'apparition certaine de « anti-hormones » dans les humeurs des cobayes injectés avec nos extraits;

3° Nous sommes arrivé à d'aussi bons résultats avec des extraits d'urines dans du sérum physiologique que dans des extraits aqueux : ceci s'oppose à ce que nous avons vu plus haut des propriétés physico-chimiques de la prolactine, plus facilement détruites dans le sérum physiologique. Mais cet artifice de préparation nous permettait de compenser les troubles que l'on pouvait déterminer chez le cobaye par l'injection d'une quantité relativement importante de liquide en solution hypotonique (10 à 20 cm^3) et empêchait, peut-être, l'apparition de signes d'insuffisance surrénale.

Ces réserves faites, qui empêchent peut-être une assimilation absolue entre la prolactine et la substance lactogène retirée de l'urine des nourrices, il nous a été possible de conclure :

« On peut extraire de l'urine des femmes en lactation une substance à action lactogène, par un mécanisme d'obtention analogue aux hormones gonadotropes retirées des urines de femmes enceintes.

Nous proposons de désigner cette substance lactogène sous le nom de *Urolactine*. »

B. — *Avec l'extrait acétonique des urines* (méthode de Lyons) *expérimenté globalement sur des pigeons* (technique de Riddle, modifiée par Mac Shan et Turner).

Sur 10 pigeons, nous n'avons pu arriver à un seul résultat positif.

Faut-il interpréter une moindre sensibilité de cet animal ? ou une imperfection de notre technique ?

C. — *Avec l'extrait acétonique des urines* (méthode de Lyons) *expérimenté localement sur des pigeons* (technique de Lyons).

Dans le derme de trois pigeons, au voisinage d'un des sacs du jabot, nous avons injecté l'extrait d'urine :

1° De 50 cm³ d'urine de jeune fille bien réglée, non enceinte, 18 ans :

— pas de modifications histologiques locales appréciables de la muqueuse du jabot (n° 1);

2° De 50 cm³ d'urine de femme enceinte au voisinage du terme :

— légère hypertrophie locale de cette muqueuse (n° 2);

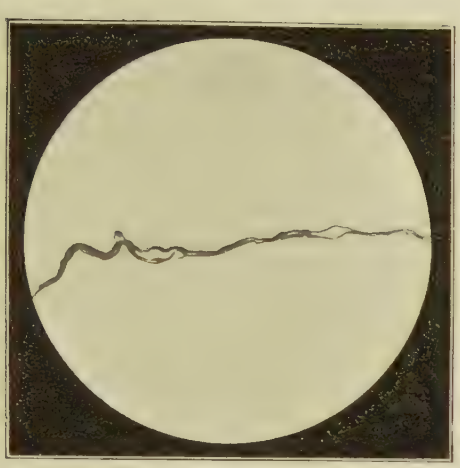
3° De 50 cm³ d'urine de nourrice, 2e-pare, huitième jour du post partum :

— forte hypertrophie locale de la muqueuse (n° 3).

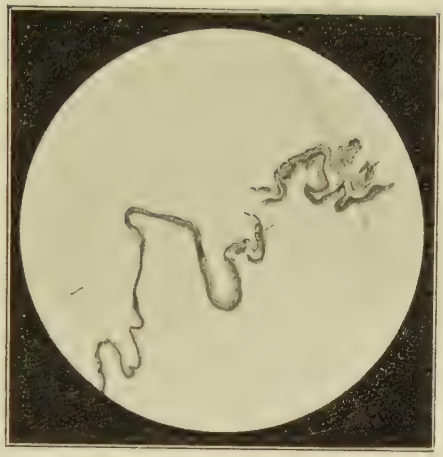
(Cf. microphotographie ci-jointe : Les coupes ont été réalisées par Mlle Déjean et les microphotographies par M. de Lachaud; nous les remercions tous deux de leur amabilité.)

D. — Nous avons fait des essais comparables de modifications « locales » des glandes mammaires de cobayes femelles préparées. Mais il nous manque le contrôle histologique des résultats.

Dans tous les cas, ces dernières expériences confirment celles de Lyons et montrent bien la présence d'une substance



N° 1



N° 2

N° 3

lactogène (mammotropine) dans les urines de nourrice. On peut, d'autre part, en conclure, si d'autres expériences viennent confirmer ces résultats, que, chez la femme enceinte au voisinage du terme, il y a déjà un peu d'hormone lactogène, mais beaucoup moins qu'après la parturition, alors que, en dehors de l'état puerpéral, chez la jeune fille, il n'y a pas, dans 50 cm^3 d'urine, une quantité appréciable d'une telle hormone.

Tel est le résumé de nos expériences, actuellement terminées; nous nous proposons de les étendre :

1° Afin de déterminer le cycle de l'hormone lactogène dans les urines chez la femme ou même chez l'homme dans les divers états physiologiques que l'on peut envisager.

2° Afin de définir, s'il est possible, un test plus sensible et plus pratique de la présence de cette hormone.

CONCLUSIONS

I. — L'étude de l'activité physiologique de la glande mammaire révèle des aspects complètement différents de ceux que pouvait entrevoir le biologiste il y a seulement quelques années; ce chapitre de la physiologie a bénéficié au premier chef des progrès de l'endocrinologie.

A l'heure actuelle, il est possible de se faire une image, peu déformée semble-t-il, de cette activité mammaire :

— la phase morphologique de l'activité mammaire est sous la dépendance essentielle de la folliculine, à laquelle vient s'ajouter l'action connexe de la progestine;

— la phase sécrétoire de l'activité mammaire est sous la dépendance directe de l'hypophyse, elle-même commandée par un double mécanisme neuro-humoral.

II. — Des preuves nombreuses viennent appuyer une telle interprétation de la physiologie de la lactation.

Nos recherches, après celles de Lyons, en Amérique, tendent à démontrer le passage d'une hormone lactogène, que nous avons appelée urolactine, dans les urines de la femme en lactation, et constituent une valeur d'appoint pour une telle conception.

III. — Quelques points litigieux demeurent cependant : en particulier sur le cycle de l'activité lactogène préhypophysaire et sur le déterminisme de l'inhibition folliculinique. Nous nous sommes efforcé d'apporter quelques éclaircissements à cette étude. Des recherches ultérieures sur ce sujet sont toutefois nécessaires.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :

Vu : *Le Doyen*,

PIERRE MAURIAC.

Le Président,

R. FABRE.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 16 octobre 1937.

Le Recteur de l'Académie,

A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE (1)

1. Allen, Butenandt, Corner et Slotta. — 1935. *Science*, 82, 153 (cf. 118).
2. Allen et Corner. — 1929. *Am. J. Physiol.*, 88, 340.
3. Allen, Gardner et Diddle. — 1935. *Endocrinology*, 19, 305.
4. Allen et Wiles. — 1932. *Am. J. physiol.*, 75, 23.
5. *Ancel et Bouin. — 1911. *Journ. physiol. et pathol. gén.*
6. Anderson et Collin. — 1933. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 30, 860.
7. *Anselmino et Hoffmann. — 1934. *Zentralbl. fur Gynak.*, 38, 2270.
8. Andrews et Kampmeier. — 1927. *Surg. Gynec. and Obst.*, 44-30 (cf. 126).
9. Aschein et Zondek. — 1928. *Klin. Wochenschr.*, 1, 8.
10. Asdell. — 1932. *Am. J. Physiol.*, 100-137.
11. Asdell et Hammond. — 1933-1933. *Amer. J. Physiol.*, 103, 600.
12. Asdell et Selisbury. — 1933. *Am. J. Physiol.*, 103, 595.
13. Asdell et Seidenstein. — 1935. *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 32, 931.
14. Bates, Riddle et Lahr. — 1931. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 31, 1223.
15. — 1935. *Am. J. Physiol.*, 111, 361, 113, 259.
16. Bergmann. — 1934. *Acta brevia Neerland*, 4, 81.
17. Bernard (Cl.). — Introduction à l'étude de la médecine expérimentale.

(1) Les principales de nos références bibliographiques sont constituées :

1° par les expériences ou les écrits des auteurs dont les noms sont précédés d'un astérisque;

2° Par les revues suivantes :

— *Proc. Soc. Exp. Biol. et Méd.;*
— *Amer. J. of. Physiol.;*
— *Endocrinology;*
— *C. R. Soc. de biol.;*
— *Gynécologie et obstétrique.*

18. Beylet et Baudrimont. — 1932. Précis d'histologie. Vigot, édit., Paris.

19. Bradbury. — 1932. Thèse de l'Université de Michigan (cf. 126).

20. — 1932. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 30, 1212.

21. Brownell, Lockwood et Hartmann. — 1933. *Proc. Soc. Exp. Biol. and. Med.*, 30, 783.

22. Bredl. — 1923. *Endokrinology*, 2, 241.

23. Brindeau, Hinglais (H.) et Hinglais (M.). — 1935. Congrès Assoc. des Gynéc. et obstétr. de langue franç. *Gynécologie et obstétrique*, 31, 847.

24. Britton et Klun. — 1935. *Am. J. Physol.*, 113, 17.

25. — 1936. *Am. J. Physiol.*, 115, 627.

26.*Brouha et Collin. — 1935. Rapport du Congrès des physiologistes de langue française.

27. Burrows. — 1935. *British J. Surgeon* (cf. 118).

28. Burrows et Bierly. — 1936. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 34, 841, 844.

29. Cannon, Newton, Bright, Menkin et Moore. — 1929. *Am. J. Physiol.*, 89, 84.

30. Cannon et Bright. — 1931. *Am. J. Physiol.*, 97, 319.

31. Carr. — 1931. *Proc. Exp. Biol. and Med.*, 29, 131.

32. Catchpole, Lyons et Regau. — 1933. *Proc. Soc. Exp. Biol. and. Méd.*, 31, 301.

33. Chaikoff et Lyons. — 1933. *Am. J. Physiol.*, 106, 716.

34. Chaine. — Précis de Direction de zoologie.

35. Clauberg Carl. — 1932. *Klin. Wochenschr.*, 11, 9.

36. Chausselat. — 1935. Thèse Paris.

37. Cogswell. — 1929. *Michigan Academy Sc. Let. and Arts.*, 10, 423 (cf. 126).

38. Cole. — 1933. *Proc. Rap. Soc. London*, 114, 136 (cf. 126).

39. Collip, Selye et Thomson. — 1933. *Nature*, 131, 56.

40. — 1933. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 30-541.

41. Corner. — 1930. *Am. J. Physiol.*, 95, 43.

42. Courrier. — 1936. *C. R. Soc. biol., Réunion plénière*, 22-23 mai 1936.

43. Debelow. — 1933. *Morph. Jahrb.*, 73-69 (Cf. 149).
44. Deanesby et Parkes. — 1933. *Phil. Trans. Rap. Soc. London*, 222, 47 (cf. 126).
45. De Fremeux. — 1932. *Vlaansch Geneesk. Tijrschr.*, 37.
46. De Jongh et Laqueur. — 1930. *Klin. Wochenschr.*, 9, 2344.
47. De Jongh. — 1933. *Acta breire Neerland.*, 3, 88.
48. — 1934. *Acta breire Neerland.*, 4, 57.
49. Desclin. — 1936. *C. R. Soc. biol.*, 122, 447.
50. Dresel. — 1935. *Science*, 82, 173.
51. Engelhart. — 1936. *Klin. Wochenschr.*, 15, 424.
52. Engle. — 1929. *Am. J. Anat.*, 44-121.
53. Euzmann et Pincus. — 1933. *Am. J. Physiol.*, 103-30.
54. Evans. — 1929. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 26, 597
55. Evans et Simpson. — 1931. *Am. J. Physiol.*, 98, 511.
56. — 1933. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 30, 1372.
57. Evans. — 1937. *Am. J. Physiol. Pr. Am. Phys. Soc.* (juin 1937).
58. Fabre. — 1935. L'hypophyse, in *Actualités biologiques*. Delmas, édit., Bordeaux.
58. Fauvet. — 1932. *Klin. Wochenschr.*, 11, 377.
59. Fellner. — 1932. *Klin. Wochenschr.*, 10, 1164.
60. Fevold, Hisaw et Leonard. — 1931. *Am. J. Physol.*, 97, 291.
61. Florentin. — 1937. *Biologie médicale*, 28, 361.
62. Folley. — 1936. *Chemistry and Industry*, 55, 609 (cf. 118).
63. Frazier et Mu. — 1935. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 32, 997.
64. Frei et Grueter. — 1929. — *Munch. Tierarz Wochenschr.*, 52, 801.
65. Freud et de Jongh. — 1935. *Acta brevia Neerland.*, 5, 47.
66. — 1936. *Acta brevia Neerland.*, 5, 47.
67. Ganies et Davidson. — 1926. *J. Gen. Physiol.*, 9, 325.
68. Gardner. — 1935. *Endocrinology*, 19, 656.
69.*Gardner, Gomez et Turner. — 1935. *Am. J. Physiol.*, 112. 673.
70. Gardner et Strong. — 1935. *J. Cancer*, 25, 282.
71. Gardner, Smith et Strong. — 1935. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 33, 148.

72. Gardner et Turner. — *Mo. Agric. Exp. Stat. Res. Bull.*, 196 (cf 126).
73. Gaunt. — 1933. *Am. J. Physiol.*, 103, 494.
74. Gaunt et Tobin. — 1936. *Am. J. Physiol.*, 115, 588.
75. Geschickter, Lewis et Hartmann. — 1934. *Am. J. Cancer*, 21, 828 (cf. 126).
76. Gley. — 1913. *Physiologie.*
77. Gomez et Turner. — 1936. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 34, 320.
78. — 1936. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 34, 404.
79. — 1936. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 35, 59.
80. Gostimirovic. — *Munchen Medizinische Wochenschr.*, 79, 35.
81. — *Zentralblatt fur Gynakologie*, 57, 42.
82. Graham. — 1936. *J. nutrition*, 7, 407 (cf. 126).
83. Grueter. — 1930-1931. *Proc. 2nd Intern. Congr. for sex. research.*, 443.
84. Grueter et Stricker. — 1929. *Klin. Wochenschr.*, 8, 2322.
85. Halban. — 1905. *Arch. f. Gynak.*, 75, 353.
86. Hammond et Marshall. — 1930. *Proc. Rap. Soc. London*, 105, 607.
87. Hartmann, Lockwood et Brownell. — 1933. *Am. J. Physiol.*, 105, 46.
88. Hedon. — 1933. Précis de physiologie. Collection Testut, Paris.
89. Hill et Turner, Ure et Gomez. — 1935. *Mo. Agric. Exp. Stat. Res. Bull.*, 230 (cf. 126).
90. Houssay. — 1935. *C. R. Soc. biol.*, 120, 502.
91. — 1935. *C. R. Soc. biol.*, 120, 496.
92. Jeffers. — 1935. *Am. J. Anat.*, 56, 257.
93. — 1935. *Am. J. Anat.*, 56, 279.
94. Kalbes et Lipschutz. — *C. R. Soc. biol.*, 100, 981.
95. Kaufmann. — 1932. *C. R. Soc. biol.*, 111, 381.
96. Krestur. — 1932. *Lancet*, 222, 928 (cf. 149).
97. Kunde, d'Amour, Carlson et Gustavson. — 1930. *Am. J. Physiol.*, 95, 630.
98. Kuramitsu et Loeb. — 1921. *Am. J. Physiol.*, 56, 40.

99. Kurzrock, Bates, Riddle et Miller. — 1934. *Endocrinology*, 18, 18.
100. Kustner. — 1934. *Munch. Med. Wochenschr.*, 81, 1261.
101. Lacassagne. — 1932. *C. R. Soc. biol.*, 195, 630.
102. Lahr et Riddle. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 34, 880.
103. Laqueur, Borchardt, Dingemanse et de Jongh. — *Deutsch Med. Wochenschr.*, 34, 465.
104. Leblond et Nelson. — 1936. *C. R. Soc. biol.*, 122, 548.
105. Leurs et Geshticker. — 1934. *Clin. J. Surgeon*, 24, 280 (cf. 126).
106. Liard. — 1937. *C. R. Soc. biol.*, séance juill. 1937 (Bordeaux).
107. Lyons. — 1937. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 35, 645.
108. Lyons et Catchpole. — 1933. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 35, 299.
109. Lyons, Chaikoff et Reicher. — 1933. *Proc. Exp. Biol. and Med.*, 31, 299.
110. Lyons et Page. — 1935. *Proc. Soc. Exp., Biol. and Med.*, 32, 1049.
111. Lyons et Pencharz. — 1936. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 33, 581.
112. Mc Euen, Selye et Collip. — 1936. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 35, 56.
113. — 1937. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 26, 213.
114. Mc Phail. — 1935. *Proc. Roy. Soc. London*, 117, 34.
115. Mc Queen (William). — 1935. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 33, 406.
116. Mc Shan et Turner. — 1935. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 32, 1654.
117. — 1936. *Mo. Aqui. Exp. Stat. Res. Bull.* (cit. par Nelson, 126).
118. Marrian et Butler. — 1936. *Annual Review of Biochemistry.*
119. Moore et Evans. — 1937. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 35, 649.
120. Nelson. — 1932. *Proc. Am. Soc. Zool. Anat. Rev.*, 54, 50.
121. — 1932. *Proc. Am. Soc. Zool. Anat. Rev.*, 54, 51.
122. — 1933. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 30, 953.

123. Nelson. — 1935. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 32, 222.
124. — 1935. *Proc. Am. Soc. Zool. Anat. Rec.*, 64, 52.
125. — 1935. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 33, 222.
126. — 1936. *Physiological Reviews*, 16, 488.
127. Nelson et Pfiffner. — 1930. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 26, 1.
128. Nelson et Smelsen. — 1933. *Am. J. Physiol.*, 103, 374.
129. Nelson, Turner et Overholser. — 1933. *Am. J. Physiol.*, 112, 714.
130. Ott et Scott. — 1910. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* (cf. 126).
131. Parkes. — 1929. *Proc. Roy. Soc. London*, 104, 189 (cf. 126).
132. — 1930. *Proc. Roy. Soc. London*, 107, 188 (cf. 126).
133. Pencharz et Long. — 1933. *Am. J. Anat.*, 43, 117.
134. Pencharz et Lyons. — 1934. *Proc. Exp. Biol. and Med.*, 31, 1131.
135. Reece et Turner. — 1936. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 34, 402.
136. Reece, Turner et Hill. — 1936. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 34, 204.
137. Reece et Turner. — 1936. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 35, 60.
138. — 1937. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 35, 621.
139. Reiss, Selye et Bohnit. — 1931. *Endocrinology*, 8, 259.
140. Riddle. — 1931. *Carnegie Institute Med.*, 7 (cf. 149).
141. — 1933. *Ann. Int. Med.*, 7, 23 (cf. 149).
142. — 1935. *Proc. Am. Phil. Soc.*, 75, 521 (cf. 149).
143. — 1936. Composium Glandular Physiology et Therapy.
144. Riddle et Bets. — 1933. *Endocrinology*, 17, 689 (cf. 149).
145. Riddle, Bates et Dykshorn. — 1932. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 29, 1211.
146. — 1933. *Am. J. Physiol.*, 105, 191.
147. — 1933. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 30, 794
148. — 1935. *Am. J. Physiol.*, 111, 191.
149. — 1935. *Am. J. Physiol.*, 111, 352.
150. Riddle et Braucher. — 1931. *Am. J. Physiol.*, 97, 617.
151. Riddle et Flemin. — 1928. *Am. J. Physiol.*, 87, 110.

152. Riddle, Lahr et Bates. — 1935. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 32, 730.

153. Riddle, Lahr, Bates et Morau. — 1934. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 32, 509.

154. Riddle et Polhemus. — 1931. *Am. J. Physiol.*, 98, 121.

155. Rivoire. — 1935. Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. Masson, édit.

156. — 1935. *Presse médicale*, 43, 204.

157. Robson. — 1935. *Quart. J. Exper. Physiol.*, 24, 337 (cf. 118).

158. — 1937. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 36, 153.

159. Ruinen. — 1932. *Acta brevia Neerland.*, 2, 161.

160. Sadi. — 1935. *C. R. Soc. biol.*, 120, 503.

161. Schockaert. — 1931. *Anat. Rec.*, 1, 381 (cf. 126).

162. Selye. — 1934. *Am. J. Physiol.*, 107, 535.

163. Selye, Browne et Collip. — 1936. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 34, 198.

164. Selye, Collip et Thomson. — 1933. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 30, 589.

165. — 1933. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 31, 82.

166. — 1935. *Endocrinology*, 18, 237.

167. — 1935. *Endocrinology*, 19, 181.

168. Selye, Harlow et Mc Keown. — 1935. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 32, 1253.

169. Selye, Collip et Browne. — 1936. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 37, 472.

170. Selye, Mc Enen et Collip. 1936. *Proc. Soc. Exp. Biol. and. Med.*, 34, 201.

171. — 1936. *Am. J. Physiol.*, 116, 29.

172. Smelser. — 1933. *Physiol.*, Zool., 6, 396 (cf. 126).

173. Smith. — 1932. *Am. J. Physiol.*, 99, 345.

174. Smith et Smith. — 1933. *Am. J. Physiol.*, 103, 356.

175. Stemach, Dorhn, Schoelln, Holweg et Faure. — 1928. *Fluger's Arch.*, 219, 306.

176.*Stricker et Grueter. — 1928. *C. R. Soc. biol.*, 99, 1978.

177. — 1929. *Presse médicale*, 37, 1268.

178. Testut. — Anatomie humaine.

179. Turner et Allen. — 1933. *Proc. Am. Assoc. anat. Rec.*, 55, 80 (cf. 126).

180. Turner. — 1931. *Mo. Agric. Exp. Stat. Res. Bull.*, 156 (cf. 126).

181. Turner et De Moss. — 1934. *Mo. Agric. Exp. Stat. Res. Bull.*, 207 (cf. 126).

182. Turner et Frank. — 1932. *Mo. Agric. Exp. Stat. Res. Bull.*, 174.

183. Turner et Gardner. — 1931. *Mo. Agric. Exp. Stat. Res. Bull.*, 158.

184. Turner et Gomez. — 1933. *Mo. Agric. Exp. Stat. Res. Bull.*, 182 et 194.

185. — 1934. *Mo. Agric. Exp. Stat. Res. Bull.*, 206 et 207.

186. — Turner et Schultze. — 1934. *Mo. Agric. Exp. Stat. Res. Bull.*, 157.

187. Turner, Frank, Gardner, Schultze et Gomez. — 1932. *Anat. Rec.*, 53, 227.

188. Turner et Slaughter. — 1930. *Journal Science*, 13, 8.

189. Valquenne. — 1931. *C. R. Soc. biol.*, 117, 1121.

190. Vogt et Yung. — Anatomie comparée.

191. Waterman, Freud et de Jongh. — 1936. *Acta breire Neerland.*, 6, 84.

192. Wehefritz et Gierake. — 1932. *Klin. Wochenschr.*, 11, 26.

193. Werner. — 1935. *Endocrinology*, 19, 144.

194. Weisner et Sheard. — 1933. *Maternal behaviour in the rat*, London.

195. Young. — 1936. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 34, 207.

196. — 1936. *Am. J. Physiol.*, 87, 13.

197. Zondek. — 1933. *Klin. Wochenschr.*, 12, 1.

198. — 1935. Hormon des ovariens und des hypophyseuver der lappens. Vienne, J. Springer.

199. Zondek et Euler. — 1934. *Skandinaw. Arch. f. Physiol.*, 67, 259.

20.465. — Bordeaux, Imprimeries Delmas, 6, place Saint-Christoly. — 1937